

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „GR. T. POPA”
IAȘI

FACULTATEA DE MEDICINĂ

VASILE CEPOI

TEZĂ DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC

PROF. UNIV. DR. MARIA COVIC

2011

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „GR. T. POPA”
IAȘI

FACULTATEA DE MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

**EVALUAREA EPIDEMIOLOGIEI BOLII RENALE LA
POPULAȚIA CU RISC DIN ROMÂNIA**

Conducător științific:

POF. UNIV. DR. MARIA COVIC

Doctorand:

VASILE CEPOI

2011

Cuprins

<i>Introducere</i>	3
STADIUL CUNOAȘTERII	
CAPITOLUL 1. Boala Cronică de Rinichi – o entitate nosologică controversată	4
1.1. Definiție.....	4
1.2. Clasificare	4
1.3. Critica definiției BCR și IRC.....	5
1.3.1. Raportul între BCR și IRC.....	5
1.3.2. Valoarea informativă a definiției	6
1.3.3. Impactul clinic.....	6
1.3.4. Controverse.....	7
CAPITOLUL 2. Abordarea epidemiologică a bolilor renale	7
2.1. Dificultăți în cunoașterea epidemiologică a bolilor renale.....	7
2.1.1. Variabilitatea abordării epidemiologice a bolilor renale.....	7
2.1.2. Validitatea datelor rezultate din evaluarea epidemiologică a bolilor renale	8
2.2. Afirmarea BCR ca o problemă de sănătate publică	8
2.2.1. Incidența și prevalența BCR.....	8
2.2.2. Costurile induse de tratamentul BCR.....	8
2.3. Progresia și regresia BCR	9
2.3.1. Patogenia progresiei BCR.....	9
2.3.2. Nefroprotecția	9
2.3.2.1. Argumente în favoarea nefroprotecției.....	9
2.3.2.2. Nefroprotecția nonfarmacologică	10
2.3.2.3. Nefroprotecția farmacologică	10
2.3.3. Mecanismele regresiei leziunilor renale.....	12
2.4. Preluarea în îngrijire a bolnavului cu BCR.....	13
2.4.1.1. Metode de depistare în populație a BCR.....	13
2.4.2.1. Abordarea terapeutică a bolnavilor cu BCR.....	13
2.4.2.2. Intervenții terapeutice în profilaxia secundară a BCR.....	14
2.4.2.3. Tratamentul substitutiv al funcțiilor renale	14
2.4.2.4. Programe de sănătate pentru profilaxia și tratamentul BCR.....	14
CONTRIBUȚII PERSONALE	
CAPITOLUL 3. Analiza cunoașterii epidemiologiei BCR la nivelul instituțiilor de sănătate publică din România	14

3.1. Introducere	14
3.2. Material și metodă.....	15
3.3. Rezultate	15
3.4. Discuții	16
3.5. Concluzii.....	18
CAPITOLUL 4. Contribuții la cunoașterea prevalenței reale a BCR în populația adultă în România.....	18
4.1. Introducere	18
4.2. Material și metodă.....	19
4.3. Rezultate	22
4.4. Discuții	31
4.5. Concluzii.....	33
CAPITOLUL 5. Contribuții privind valoarea predictivă a RFG pentru riscul de mortalitate prin boli cardiovasculare și afectare renală.....	34
5.1. Introducere	34
5.2. Material și metodă.....	34
5.3. Rezultate și discuții	35
5.4. Concluzii.....	45
Perspective pe care le deschide teza.....	46
1. Justificarea necesității unui program național de sănătate integrat vizând abordarea integrată a bolilor renale cronice	46
Concluzii finale	47
Bibliografie selectivă	49

Introducere

Numărul pacienților cu insuficiență cronică renală terminală este în continuă creștere la nivel global. În România, ritmul de creștere a numărului de bolnavi tratați a fost de 8% în anul 2010, iar numărul total de bolnavi tratați prin mijloace de substituție a funcțiilor renale (hemodializă, dializă peritoneală și transplant renal) a fost de 10.500, adică 488 la un milion de locuitori, sub media europeană de 650.

În ciuda progreselor actuale înregistrate în cunoașterea stadiilor uremice și perfecționării științifice și tehnologice în domeniul terapiei transplantului renal, procentul de morbiditate și mortalitate în cazul acestor pacienți este neobișnuit de ridicat: mai mult de 20% pe an.

Aceste date i-au determinat pe specialiștii nefrologi să acorde Bolii cronice a rinichiului (BCR) statutul de problemă medicală majoră în ultimii ani, evidențiind, în același timp, necesitatea tratamentului timpuriu pentru prevenirea insuficienței cronice renale terminale. În 2002 K/DOQI a introdus un model conceptual pentru definirea și clasificarea BCR. Modelul includea antecedente asociate cu un risc crescut pentru dezvoltarea BCR, stadiile timpurii ale bolii care puteau progresa spre stadii avansate sau care puteau conduce la complicații, cu insuficiență renală, ca fază terminală. Boala cronică de rinichi a fost definită pe baza leziunilor renale sau a unei rate de filtrare glomerulară ($RFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) pentru ≥ 3 luni, indiferent de cauză, și a fost clasificată în cinci stadii, bazate pe nivelurile RFG. Acest cadru a avansat o nomenclatură uniformă pentru BCR și criteriile obiective de diagnostic, indiferent de cauză, care puteau fi evaluate, în cele mai multe cazuri, pe baza datelor de laborator disponibile, precum și o schemă de clasificare legată de un plan de acțiune clinică.

Alte studii arată că prevalența fazei 3 a BCR este de 4.2 spre 4.3 %. Implicațiile rezultante ar indica faptul că aproximativ unul din zece indivizi suferă de BCR, situație contestată de mulți nefrologi și cercetători. Implicațiile, pentru comunitatea specialiștilor nefrologi, sunt că aceste persoane trebuie identificate, examinate și, atunci când este necesar, tratate. Diferențele în rata prevalenței diverselor faze ale BCR conduc la întrebări privind identificarea factorilor de risc asociați progresiei BCR către stadiul final. Una dintre considerațiile principale este ilustrată de prevalența fazei 3 a BCR care este, la momentul actual, de 10 sau chiar de 20 de ori mai mare decât stadiile 4 și 5. Ca urmare, au apărut o serie de întrebări la care se caută răspunsuri, cum ar fi:

1. Este suficientă RFG pentru a afirma diagnosticul de BCR?
2. Dacă se constată aceste diferențe mari de prevalență între stadiile timpurii ale bolii și stadiul terminal, este justificată luarea în îngrijire precoce a bolnavilor diagnosticați cu BCR pentru aplicarea măsurilor de nefroprotecție?
3. Aplicarea măsurilor de nefroprotecție ar putea reduce rata de creștere a incidenței stadiului 5, care este cel mai mare consumator de resurse medicale, în condițiile în care prevalența acestui stadiu este de zeci de ori mai mică decât a stadiilor timpurii? Nu s-ar face un consum inutil de resurse?
4. În ce măsură vorbim despre o supradiagnosticare a BCR în populația generală?
5. În ce măsură introducerea în clasificare aduce beneficii practicii medicale și sănătății publice?

Sunt o parte din întrebările care stârnesc controverse privind definiția și clasificarea respectivă, făcând obiectul unor examinări riguroase din partea cercetătorilor, factorilor de decizie și chiar din partea membrilor grupului inițial de implementare a K/DOQI. Acesta a inițiat, prin colaborare, o meta-analiză și a sponsorizat o Conferință a Controverselor în octombrie 2009, pentru a examina relația dintre rata estimată a filtrării glomerulare (RFG) și al albuminuriei cu mortalitatea și efectele la nivelul rinichilor.

CAPITOLUL 1. Boala Cronică de Rinichi – o entitate nosologică controversată

1.1. Definiție

Boala cronică de rinichi (BCR) este un concept clinico-epidemiologic care descrie o nouă entitate nosologică, în care se include un spectru larg de afecțiuni ale rinichilor, cu severitate diferită, de la leziuni subclinice, fără reducerea ratei de filtrare glomerulară, până la insuficiența renală în stadiul terminal, care impune tratament de suplere a funcției renale (32). Utilizarea acestei entități nosologice permite: (65, 32, 47):

- evaluarea epidemiologică completă a bolilor renale în populația generală;
- identificarea complicațiilor nefropatiilor cronice progresive în cursul evoluției acestora;
- simplificarea comunicării între actorii interesați prin utilizarea unei noțiuni al cărui conținut este accesibil și neprofesioniștilor;
- abordare terapeutică și diagnostică unitară;
- elaborarea unui program complex de nefroprotecție;
- planificarea pacienților în vederea introducerii într-un program de suplere a funcției renale pe termen mediu.

Conform definiției K/DOQI, boala cronică de rinichi este: (1) afectarea rinichiului persistentă cel puțin 3 luni, reprezentată de anomalii structurale sau funcționale reflectate prin:

- anomalii ale examenelor de urină: proteinurie, albuminurie, hematurie, leucociturie;
- anomalii ale analizelor din sânge: retenție azotată, diselectrolitemie, acidoză metabolică;
- anomalii ale investigațiilor imagistice renale;
- leziuni morfopatologice ale rinichilor la biopsia renală. (32)

Sau

(2) reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG) sub $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, persistentă cel puțin 3 luni. (32, 20)

Dintre grupele de indicatori menționați mai sus, **proteinuria persistentă** este considerată marker-ul principal al afectării rinichiului (72). Termenul include în definiția sa excreția urinară crescută a albuminei, a unor proteine specifice sau a proteinelor totale. Inițial, afectarea rinichiului nu este obligatoriu asociată cu alterarea funcției renale, însă, în evoluție, poate conduce la scăderea ratei de filtrare glomerulară (32, 47).

Dacă prezența unuia sau mai multor indicatori din primele grupe indică prezența unei leziuni renale incipiente, cu potențial evolutiv, determinarea ratei de filtrare glomerulară este cea mai bună metodă pentru evaluarea globală a funcției rinichiului, atât la persoane sănătoase, cât și la bolnavi (48).

1.2. Clasificare

Odată instalată, Boala cronică de rinichi are o evoluție progresivă, patogenia progresiei fiind complexă, însă cu mecanisme finale comune, indiferent de natura afectării inițiale (16). Rata de declin a filtrării glomerulare este dependentă de boala de bază și de ponderea acțiunii factorilor de progresie. Când RFG scade la mai puțin de jumătate din valoarea normală, se poate instala pierderea în continuare a funcției renale, chiar dacă boala de bază a devenit inactivă (17).

Ca expresie a tendinței progresive a BCR, a fost introdusă clasificarea stadială, definită pe baza nivelului funcției renale evaluată prin rata de filtrare glomerulară. În 2002 K/DOQI a descris 5 stadii ale Bolii cronice de rinichi (32), precizând și tipul de intervenție pentru fiecare stadiu (Tabel 1.2.1.):

Dintre pacienții aflați într-un program de suplere renală, numai bolnavii incluși în programul de dializă sunt clasați în stadiul 5 al BCR, în timp ce bolnavii cu greșă renală

funcțională se încadrează într-un stadiu al Bolii cronice de rinichi corespunzător ratei de filtrare glomerulară realizată de rinichiul transplantat. Astfel, pentru pacienții cu greafă renală, se utilizează sufixul T și vor fi încadrați ca Boală cronică de rinichi stadiul 1T-5T iar pentru pacienții în tratament prin hemodializă sau dializă peritoneală se adaugă sufixul D la stadiul 5 (BCR stadiul 5D) (4, 2).

Tabelul 1.2.1. Clasificarea BCR

Stadiu	Descriere	RFG (ml/min/1.73m ²)	Acțiuni
1	Risc crescut	≥60 (cu factori de risc BCR)	Screening, reducerea riscului BCR
2	Afectarea rinichiului cu RFG normal sau crescut	≥90	Diagnostic și tratament Tratament al condițiilor de comorbiditate Încetinirea progresului Reducerea riscului de boală cardio-vasculară
3	RFG moderat scăzut	30-59	Evaluarea și tratarea complicațiilor
4	RFG scăzut	15-29	Pregătire pentru terapia prin transplant renal
5	Decompensare renală	<15 (sau dializă)	Transplant (dacă este prezentă uremia)

Acest tabel clasifică stadiile BCR și definește acțiunile de ameliorare a simptomelor pentru fiecare stadiu.

Stadiile sunt definite pe baza nivelului funcției renale (eRFG)

Nivelurile-prag între stadii sunt inerent arbitrare, dar stadializarea facilitează aplicarea îndrumărilor de practică clinică pentru evaluarea și managementul BCR

Studiile privind evenimentele cardiovasculare în evoluția BCR au evidențiat un risc crescut pentru pacienții cu RFG între 30-44mL/min/1,73m². În consecință, s-a propus subdivizarea stadiului 3 al BCR în stadiul 3A (RFG 45-59mL/min/1,73m²) și stadiul 3B (RFG 30-44mL/min/1,73m²).

În afara acestor 5 stadii, ghidul de practică medicală NKF-K/DOQI propune și un “stadiu 0” care cuprinde persoanele cu RFG >90mL/min/1,73m², fără semne de afectare renală. Importanța introducerii acestui stadiu este de a sensibiliza diferitele specialități asupra grupurilor populaționale cu risc, care ar trebui investigate sistematic pentru depistarea precoce a apariției BCR, în stadii în care eficacitatea nefroprotecției este maximă.

1.3. Critica definiției BCR și IRC

1.3.1. Raportul între BCR și IRC

Principalele limite care pot fi imputate conceptului de BCR sunt:

1. Riscul de reducere a interesului pentru stabilirea diagnosticului bolii renale inițiale, fiind superpozabil parțial insuficienței renale cronice. De aceea, trebuie subliniat faptul că utilizarea conceptului de Boală cronică de rinichi nu trebuie să înlocuiască diagnosticul entității anatomo-clinice de afecțiune renală cauzală și nu exclude terapia specifică adresată acesteia.

2. Riscul supradiagnosticării, având în vedere specificitatea redusă a markerilor BCR care pot fi întâlniți și în alte stări patologice fără leziuni renale evolutive. Acesta se încearcă a fi diminuat prin asocierea RFG cu alți factori de risc pentru a permite discriminarea stărilor patologice care implică o progresie spre stadiul terminal a leziunilor renale. Introducerea ”stadiului 0” ne face să considerăm că se supun unei asemenea intervenții preventive doar grupele populaționale de risc.

3. Diferența dintre prevalența stadiului 3 și prevalența stadiilor 4 și 5. Într-un studiu longitudinal cu o durată de 5 ani pe 27.998 pacienți cu filtrat glomerular constant sub 90mL/min/1,73m², Keith și col. au constatat o progresie către stadiul terminal cu TSFR între 1,1% pentru stadiul 1 al Bolii cronice de rinichi și 19,9% pentru stadiul 4. Rata mortalității pentru aceleași stadii a fost de 19,5% și, respectiv, 45,7% (88). Ar rezulta că majoritatea

bolnavilor mor înainte de a atinge stadiul final al insuficienței renale, dar această concluzie nu este suficient demonstrată

Principalele limite care pot fi imputate entității nosologice de insuficiență renală cronică (IRC) sunt:

1. Din definiție, rezultă că odată instalată IRC, nu mai beneficiază de intervenții privind progresia, finalul fiind, inexorabil, supleerea renală.

2. Majoritatea practicienilor apreciază funcția renală după valoarea creatininei serice, ignorând faptul că o disfuncție renală semnificativă poate fi prezentă, chiar dacă valorile creatininei serice (folosită în mod uzual drept indicator al insuficienței renale) sunt normale (16).

3. Sunt excluse stadiile în care filtrarea glomerulară este în limite normale și doar prezența factorilor de risc și de progresie sunt indicatorul caracterului evolutiv al leziunilor renale. Într-o viziune integratoare, IRC ar putea fi inclusă ca o noțiune care definește stadiile 3,4 și 5 ale BCR. Consecința utilizării termenului de insuficiență renală cronică, acceptată atât în practica medicală curentă, cât și la nivelul pacienților ca fiind un stadiu ireversibil, caracterizat prin reducerea sub 60% a RFG, este îndrumarea tardivă a bolnavului renal cronic către serviciile specializate de nefrologie (Figura 1.3)

Stadii	Nefroni funcționali (%)		Mecanisme compensatorii Observații
	0	100	
I. Deplină compensare			Rezerve anatomico-funcționale
II. Compensat Faza polurică			Hipertrofia nefronilor restanți Poliuria compensatorie
Faza retenție azotată fixă			HTA Retenție azotată
III. Decompensat			Mecanismele compensatorii sunt depășite Alterări ale echilibrelor HE, A-B, osmolar
IV. Uremic			Manifestări viscerale multiple
V. Uremie depășită (ESRD)			Hemodializa Dializa peritoneală Transplantul renal

Figura 1.3.1. Stadiile insuficienței renale cronice (modificat după N Ursea (240))

(CICr: clearance-ul creatininei endogene; Cr_S: creatininemie; U_S: uree serică; Osm_P: osmolaritate plasmatică; RA: rezervă alcalină; D_U: densitate urinară; HE: hidro-electrolitic; A-B: acido-bazic; ESRD: end-stage renal disease)

1.3.2. Valoarea informativă a definiției

Valoarea informativă a definiției BCR rezultă prin contrast cu valoarea informativă a definiției IRC, cu consecințe în privința preluării la timp a pacienților care necesită tratament de supleere a funcției renale (TSFR) și neschizând nici o perspectivă nefroprotecției.

1.3.3. Impactul clinic

Definiția și clasificarea K/DOQI, care oferă și un plan de intervenție pentru fiecare stadiu al bolii, a uniformizat modul de abordare a pacientului cu boală cronică de rinichi și a sprijinit preluarea în îngrijire în stadii în care poate beneficia de nefroprotecție și poate fi pregătit din toate punctele de vedere pentru introducerea în TSFR.

Există argumente suficiente pentru a afirma că, în prezent, sunt disponibile mijloace eficiente, capabile să încetinească viteza de degradare a funcțiilor renale în evoluția bolilor cronice de rinichi. Aplicarea lor este condiționată de depistarea bolii în primele stadii.

1.3.4. Controverse

Se discută despre estimările prevalenței mari a stadiilor timpurii ale bolii, în special prin comparație cu stadiile târzii. Problema supradiagnosticării sugerată de această diferență ar putea conduce la suprautilizarea resurselor medicale și la imposibilitatea suportării cheltuielilor. Inclusiv utilizarea termenului de „boală” pentru a descrie afecțiunile asimptomatice depistate doar prin examene de laborator ar putea genera griji nefundamentate pentru pacienții astfel diagnosticați. S-a propus renunțarea la acest termen și la utilizarea celui de „predispoziție pentru BCR” sau „factor de risc pentru BCR.”

În final, valorile prag pentru eRFG și raportul albumină/creatină în urină, fără alte dovezi ale bolii, ar putea să nu fie suficiente pentru definirea acesteia, mai ales dacă, în utilizarea lor, nu se ține cont de vârstă, sex și rasă.

Prognoza se află în centrul preocupărilor celor mai multe dezbateri, dar nu este bine cuprinsă în actualul sistem de clasificare. Aceasta este importantă pentru pacienți, clinicieni, sănătate publică și pentru politicile din domeniul sănătății.

Valoarea uneia sau alteia dintre propunerile pentru definiția și clasificarea BCR ar trebui judecată în baza capacității sale de a orienta asistența medicală și de a îmbunătăți rezultatele globale, acum sau în viitor.

Limitările percepute se concentrează asupra câtorva zone (Tabelul 1.3.1.).

Tabelul 1.3.1. Probleme recente cu privire la definiția și clasificarea KDOQI a BCR

Supradiagnostic	Prevalența stadiilor inițiate a BCR este mai mare în comparație cu incidența insuficienței renale tratate, în special la bătrâni
Termeni	Stadiile incipiente ale BCR ar trebui etichetate ca „factori de risc” sau „predispoziție pentru boală” mai mult decât boală
Metode	Estimarea RFG în comparație cu determinarea directă a RFG Raportul albuminurie/creatinină comparat cu rata de excreție a albuminei singure vs măsurătorile repetate peste 3 luni
Valori prag	RFG și albuminuria variază în funcție de vârstă, sex și rasă

Abrevieri: RFG, rata de filtrare glomerulară; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

Sursa: Eckardt și al

CAPITOLUL 2. Abordarea epidemiologică a bolilor renale

2.1. Dificultăți în cunoașterea epidemiologică a bolilor renale

2.1.1. Variabilitatea abordării epidemiologice a bolilor renale

Abordarea epidemiologică este indispensabilă în nefrologie, atât pentru clinicieni, cât și pentru specialiștii din sănătate publică, în vederea elaborării și aplicării unor programe coerente de profilaxie.

În SUA, studiile de supraveghere a stării de sănătate a populației sunt disponibile mai ales din NHANES III - National Health and Nutritional Examination Survey, care estimează că o creștere continuă a prevalenței nefropatiilor, cu sau fără insuficiență renală, este de la 10,9% în 16,8% într-un interval de 20 de ani (65, 32, 38).

În Europa, informațiile disponibile provin din registrele de tratament substitutiv renal, dar acestea nu pot fi extrapolate pentru stadiile pre-dializă ale bolilor cronice de rinichi. Astfel, conform Registrului Asociației Europene de Dializă și Transplant (ERA-EDTA) numărul pacienților noi care sunt în terapie de substituție a funcțiilor renale din 25 de țări ale Europei poate fi estimat la 63.000 pacienți pe an, iar în 2005 totalul pacienților cu TSFR din Uniunea Europeană era de aproximativ 360.000, dintre care 66% au fost tratați prin dializă, iar restul aveau transplant renal funcțional (10).

În România, datele provin din mai multe surse, respectiv din anchetele stării de sănătate, raportările anuale în cadrul sistemului informațional sanitar curent (oficial), Registrul Renal Român și diferite studii epidemiologice. Din păcate, aceste surse de date nu utilizează

metodologii comune de colectare și criteriile de definire și validare a indicatorilor evaluați. Rezultatele obținute sunt foarte diferite și nu pot fi comparate, iar utilizarea lor în elaborarea politicilor de sănătate poate duce la decizii incorecte.

2.1.2. Validitatea datelor rezultate din evaluarea epidemiologică a bolilor renale

Având în vedere variabilitatea abordărilor epidemiologice a bolii renale menționată anterior, deducem că și validitatea datelor obținute este grevată de bieuiri al căror impact este greu de cuantificat. Un bieu de selecție este determinat de utilizarea Clasificării Internaționale a Maladiilor (CIM/ICD) în codificarea bolilor renale. Această codificare nu cuprinde toate stările patologice cu evoluție spre IRC și, cu atât mai puțin, permite evaluarea prevalenței lor într-o singură grupă care să constituie obiectul unei intervenții de sănătate publică.

Lipsa criteriilor unitare de clasificare și de diagnostic este responsabilă într-o mare măsură și de dificultățile de comparare (și de interpretare) a datelor epidemiologice existente. Astfel, comparația structurilor etiologice insuficienței renale cronice în diferite părți ale lumii relevă deosebiri importante, care pot fi atribuite și diferențelor de diagnostic. În SUA, nefropatia diabetică și nefropatiile vasculare sunt cele mai frecvente afecțiuni responsabile de necesitatea TSFR. În Europa și în Australia/Noua Zeelandă, nefropatiile vasculare reprezintă sub 10% din cazuri, iar diabetul zaharat este a doua sau a treia cauză de inițiere a TSFR. În Australia și Noua Zeelandă, glomerulonefritele sunt cea mai importantă cauză de insuficiență renală cronică, care ocupă abia locul trei în Europa și SUA. Registrul ANZDATA menționează 67% dintre cazurile de nefropatii glomerulare ca având clasificare histologică precizată, procent superior registrului European (53%) sau American (37%). Acest fapt exclude diagnosticul “excesiv” drept posibilă explicație a diferențelor de prevalență raportate (25).

Rezultă că niciuna dintre modalitățile curente nu satisface integral cerințele unei descrieri globale a epidemiologiei bolilor renale.

2.2. Afirmarea BCR ca o problemă de sănătate publică

2.2.1. Incidența și prevalența BCR

Preocuparea pentru descrierea prevalenței BCR în populația generală este constantă peste tot în lume. Există diferențe între valorile raportate de aceste studii dependent, probabil, nu numai de diferențele regionale, ci și de particularitățile metodei de estimare a RFG aleasă, ale metodelor de laborator folosite, ale bazei de selecție a populației (Tabelul 2.1).

*studiu pilot într-o singură regiune a Spaniei; MDRD – Modification of Diet în Renal Disease

Același studiu NHANES III a sugerat că un număr mult mai mare de persoane are factori de risc pentru a dezvolta BCR iar, dintre aceștia, diabetul zaharat (15 milioane) și hipertensiunea arterială (43 milioane) ocupă primele locuri (50). În prezent, există în întreaga lume mai mult de 177 milioane de persoane cu diabet zaharat, iar pentru anul 2030, OMS estimează că acest număr va crește până la circa 360 milioane.

În pofida diferențelor relevate, concluzia evidentă este că Boala cronică de rinichi este o problemă de sănătate publică datorită prevalenței ridicate. Mai mult, un procent semnificativ de cazuri sunt încadrate în stadiile inițiale ale bolii, obișnuit asimptomatice, ceea ce face ca marea majoritate să nu fie identificată în mod curent. Astfel, se pierde oportunitatea intervenției precoce, care a fost dovedită a întârzia progresia bolii. Reiese necesitatea elaborării unor programe naționale menite să amelioreze diagnosticul precoce al cazurilor cu BCR.

2.2.2. Costurile induse de tratamentul BCR

Un alt argument, pentru a defini BCR ca o problemă de sănătate publică, îl constituie costurile. În ultimele decenii, datorită progreselor continue înregistrate în domeniul TSFR, care au permis supraviețuirea unui număr din ce în ce mai mare de bolnavi, costurile pentru îngrijirea acestor bolnavi sunt în continuă creștere. În 2001, aproximativ 1,5 milioane de bolnavi erau sub tratament substitutiv renal în întreaga lume, iar ritmul de creștere este de 6-7% pe an (80).

Resursele financiare alocate acestei modalități de tratament sunt impresionante. Deși bolnavii aflați în tratament substitutiv renal reprezintă numai 0,6% din populația SUA, pentru ei sunt cheltuite 6% din bugetul alocat sănătății (30). În România, numai tratamentul bolnavilor dializați (0,04% din populație) consumă 3,94% din bugetul anual de sănătate (sursa – CNAS).

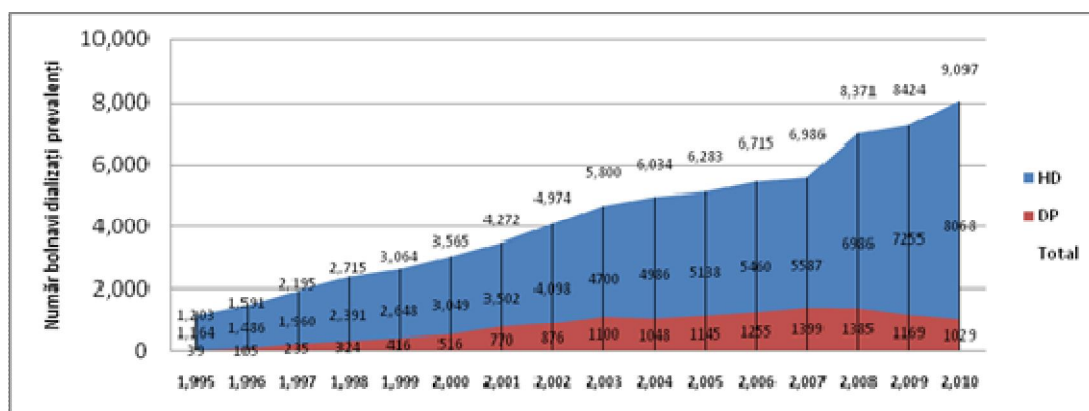


Figura 2.1. Dinamica bolnavilor tratați prin dializă în perioada 2005-2010 (sursa - RRR)

În 2009, numărul total al bolnavilor tratați a fost cu 7% mai mare față de anul 2008, dar cu 5% mai mic decât cel prevăzut în Ordinul 417/431/31.03.2009. Creșterea numărului bolnavilor hemodializați a fost cu 3% mai mare decât cea prevăzută (+11% față de 2008), iar numărul bolnavilor tratați prin dializă peritoneală a fost cu 41% mai mic (-13% față de 2008), confirmând tendințele ultimilor 2 ani. (Figura 2.1)

2.3. Progresia și regresia BCR

2.3.1. Patogenia progresiei BCR

Patogenia este fundamentată pe binecunoscuta teorie a nefronului restant. Progresia Bolii cronice de rinichi are ca substrat histologic scleroza glomerulară și fibroza tubulo-interstițială, progresive, care se dezvoltă ca răspuns la adaptarea funcțională deficitară a nefronilor restanți.

Adaptarea hemodinamicii glomerulare este esențială pentru susținerea RFG, deoarece permite creșterea filtrării glomerulare pentru fiecare nefron restant dar, totodată, inițiază și perpetuează distrucția glomerulară (17, 66). Hipertensiunea intraglomerulară este mediată îndeosebi de angiotensina II (AngII), care acționează atât prin intermediul creșterii presiunii arteriale sistemice cât și prin inducerea vasoconstricției preferențiale a arteriolei eferente (7). În afara acestor acțiuni hemodinamice, Ang II exercită și efecte non-hemodinamice, potențial implicate în progresia leziunilor renale (67).

În procesul fiziologic de îmbătrânire, declinul funcției renale începe din decada a patra de viață, exprimat prin scăderea RFG într-un ritm de circa 1 mL/min pe an la persoanele între 35 și 55 de ani și de aproximativ 1,4 mL/min pe an la persoanele peste 55 de ani (49). În cursul bolilor progresive de rinichi, ritmul de pierdere a funcției renale variază de la 3-4mL/min pe an, pentru nefropatiile lent evolutive (nefropatii glomerulare cu activitate imunologică redusă, nefropatia hipertensivă, nefropatii tubulo-interstițiale) până la 10-14mL/min pe an, în cazul bolilor cu evoluție rapidă (nefropatia diabetică, nefropatii glomerulare cu activitate imunologică intensă, polichistoza renală, rețetul grefei renale).

2.3.2. Nefroprotecția

2.3.2.1. Argumente în favoarea nefroprotecției

În ultimii ani, în țările dezvoltate, costurile explozive ale terapiei insuficienței renale terminale datorate creșterii continue a numărului de pacienți care necesită suflare renală au stimulat puternic aplicațiile clinice ale conceptului de nefroprotecție. Acesta constă în detecția precoce și prevenția subsecventă a progresiei bolii renale cronice, în principal prin schimbarea stilului de viață și utilizarea noilor agenți farmacologici (73). Similar bolii cardiovasculare, încetinirea progresiei multor forme de BCR este în prezent posibilă folosind un arsenal

complex, care cuprinde atât măsuri farmacologice (tratamentul hipertensiunii arteriale, reducerea proteinuriei, controlul glicemiei și al metabolismului lipidic), precum și măsuri non-farmacologice (întreruperea fumatului, creșterea activității fizice și controlul greutateii corporale).

Există argumente experimentale pentru a afirma posibilitatea regresiei leziunilor renale prin inhibarea sintezei de colagen, activarea metaloproteinazelor etc., dar, deoarece încă sunt necesare studii suplimentare asupra reversibilității sclerozei glomerulare și a măsurilor terapeutice de stimulare a regenerării renale după diverse injurii, scopul major al tratamentului bolii renale cronice (BCR) rămâne, în prezent, încetinirea progresiei bolii.

2.3.2.2. Nefroprotecția nefarmacologică

Restricția proteică se numără printre primele intervenții propuse pentru a încetini rata de progresie a afectării renale cronice. Un mare studiu multicentric, randomizat, Modification of Diet în Renal Disease (MDRD) a urmărit clarificarea acestei probleme. După o perioadă medie de urmărire de 2,2 ani a 585 de pacienți, analiza primară nu a relevat nici o diferență între cele două loturi în ceea ce privește rata de declin a RFG în MDRD I și doar un trend ușor descendent al ratei de progresie în MDRD II. O analiză secundară a datelor obținute în acest studiu evidențiază totuși efectele renoprotectoare ale restricției proteice. Rezultatele sunt satisfacatoare, mai ales în cazul celor cu o rată mare de deteriorare a funcției renale. Corelând rezultatele MDRD I și II, s-a concluzionat că o reducere a aportului de proteine cu 0,2 g/Kg/zi conduce la scăderea ratei de declin a RFG cu 1,15 ml/min/an (adică cu 29%) și la creșterea cu 41% a ratei de supraviețuire.

În concluzie, datele disponibile în prezent nu oferă o susținere puternică a strategiei de restricție proteică ca tratament eficace în stoparea progresiei afecțiunii în majoritatea formelor de boală renală cronică. Totuși, o dietă cu restricție proteică moderată trebuie considerată ca parte componentă a planului terapeutic, care împiedică apariția unor complicații metabolice, cum ar fi acidoza, hiperkaliemia, hiperfosfatemia și simptomele de uremie.

Alte restricții dietetice

Restricția aportului de clorură de sodiu la 80-120 mmol/zi (aproximativ 2-3g NaCl) este recomandată cu scopul de a optimiza efectul anti-proteinuric al IECA, BRA și blocanților canalelor de calciu non-dihidropiridinice (28). Nu trebuie aplicată în cazul nefropatiilor cronice cu pierdere de sare.

Aportul de lichide Analiza secundară a unor bolnavi incluși în studiul MDRD, cu RFG între 25-55ml/min/1,73m² și mediana creatininei serice 1,9 mg/dL, a relevat o asocieră semnificativă între aportul lichidian crescut și progresia mai rapidă a bolii renale. Rata de declin a filtratului glomerular a fost cu 1-1,5ml/min pe an mai mare la bolnavii cu diureză peste 2,85L, comparativ cu cei cu diureză sub 2L (29).

În consecință, unii autori sugerează că aportul exagerat de lichide (peste 3,5L) nu trebuie recomandat de rutină bolnavilor cu BCR, mai ales celor cu polichistoză renală (28).

2.3.2.2.2. Întreruperea fumatului

Impactul fumatului asupra deteriorării funcției renale a fost recent evaluat într-un studiu populațional în Suedia (34). Au fost introduși 926 de pacienți cu BCR (definită prin valoarea creatininei serice > 4,4 mg/dl la bărbați și > 2,8 mg/dl la femei) și 998 de subiecți în grupul de control. Durata mare a consumului (<40 ani), fumatul intens (>20 țigări/zi), precum și doza cumulativă mare (<30 pachete /an) s-au asociat cu creșterea semnificativă a riscului de progresie a bolii renale.

2.3.2.3. Nefroprotecția farmacologică

2.3.2.3.1. Practica farmacologică a nefroprotecției

Tratamentul HTA

Este cunoscut faptul că HTA este un factor important și pentru progresia nefropatiei diabetice. Cu certitudine scăderea TA sistemică are rol renoprotector, dar se ivește întrebarea: „Cât de mult ar trebui scăzută TA pentru obținerea unei protecții renale optime în BCR?”.

Ghidurile NFK/K/DOQI recomandau ca, în terapia antihipertensivă la pacienții cu BCR, valoarea țintă a TA să fie <130/80 mmHg (41).

Studiul randomizat Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) a evaluat impactul valorilor TA (sistolice și diastolice) și a presiunii pulsului asupra evoluției cardiovasculare. Concluzia autorilor a fost că valoarea optimă a TA pentru evitarea apariției evenimentelor cardiovasculare la acești pacienți este de 120/85 mmHg (56).

În plus, van Bemmel și colab. au arătat recent că la persoanele vârstnice (>85 ani), creșterea TAS sau TAD nu influențează declinul anual al funcției renale, iar TAD <70 mmHg și scăderea TAS sau TAD între 85-90 ani se asociază cu o accelerare a scăderii clearance-ului de creatinină (18).

Tratamentul antiproteinic

Proteinuria este tradițional considerată ca marker al lezării membranei filtrante glomerulare și utilizată ca indicator al severității afectării glomerulare. S-a observat că proteinuria *per se* contribuie la injuria progresivă renală și, astfel, reducerea sa deține un rol important în prevenirea deteriorării funcției renale.

Efectul antiproteinic obținut prin administrarea de IECA și controlul TA este mai mare cu cât proteinuria inițială este mai mare (21).

Orice tratament, care are ca țintă reducerea eficientă a proteinuriei, are efecte benefice pe termen lung asupra progresiei bolii renale, mai ales la pacienții cu proteinurie mare. Prin consens, s-a stabilit ca targetul să fie reducerea proteinuriei la 0,5g/zi, indiferent de cauza afectării renale (79).

Alte medicamente

Blocanțele canalelor de calciu (BCC) și în special BCC dihidropiridinice (BCC-DHP: nifedipina, amlodipina) nu sunt indicate ca monoterapie de primă linie în tratamentul BCR, în special la pacienții cu forme avansate (stadiile 3 și 4) sau proteinurie semnificativă. Totuși, utilizarea acestei clase în combinație cu IECA și/sau ARA poate fi eficientă și sigură în atingerea valorilor “țintă” ale TA.

Adăugarea moxonidinei la ARA s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu BCR prin reducerea semnificativă a hiperactivității simpatică comparativ cu ARA în monoterapie (75). Mai mult, moxonidina are un efect renoprotectiv care nu decurge din efectul său asupra TA, în studii experimentale și clinice observându-se că dozele nonhipotensive de moxonidină reduc semnificativ glomeruloscleroza și albuminuria (60, 19).

Terapii experimentale

1. *Antagoniștii receptorilor endotelinei*. Expresia genei endotelinei și sinteza renală de endotelina-1 sunt crescute la animalele cu boală renală cronică. Există evidențe preliminare că antagoniștii receptorilor de endotelină reduc tensiunea arterială și rezistența vasculară renală în BCR (1).

2. *Endopeptidazele neutre și inhibitorii vasopectidazelor*. Peptidele filtrate sunt rapid degradate la nivel renal de endopeptidazele neutre, prevenindu-se astfel ajungerea unor cantități excesive la nivelul nefronilor terminali și scăderea periculoasă a RFG (85). Inhibitorii vasopectidazelor sunt o clasă nouă de agenți formați dintr-o singură moleculă capabilă să inhibe simultan, atât enzima de conversie a angiotensinei, cât și endopeptidaza neutră. Astfel, tratamentul cu inhibitori ai vasopectidazei se asociază cu reducerea producției de vasoconstrictori (Ang II) și acumularea vasodilatatorilor menționați.

3. *Medicamente care previn fibroza renală*. Pirfenidona (derivat de piridona administrat oral) interceptează numeroase citokine, inhibând TGF-β, TNFα, PDGF și EGF (15). În modelele experimentale de leziuni renale, cum ar fi toxicitatea la ciclosporină, tacrolimus sau doxorubicina și glomerulonefritele cu anticorpi anti MBG, Pirfenidona și-a dovedit eficacitatea în reducerea severității leziunilor. Studii privind acest nou medicament sunt, de asemenea, în desfășurare.

Tratamentul dislipidemie

Recent, cea mai mare meta-analiză care a evaluat efectele renale ale statinelor a concluzionat că această terapie pare a reduce modest proteinuria și, mai mult, s-a observat doar o mică reducere a ratei de pierdere a funcției renale, în special la pacienții cu boala cardiovasculară (86).

Principalul scop al tratamentului dislipidemie în BCR este prevenirea complicațiilor cardiovasculare (26). Pacienții cu BCR se încadrează într-un grup cu risc substanțial crescut de a dezvolta evenimente cardiovasculare, de aceea ghidurile K/DOQI recomandă tratarea dislipidemie până la valori mai mici decât valoarea țintă stabilită pentru LDL colesterol.

Controlul glicemiei la pacienții diabetici cu Boala Renala Cronica

Riscul apariției nefropatiei diabetice este mai mic dacă se obține un control metabolic bun, ceea ce corespunde menținerii unor valori ale HbA1c <7%. Menținerea unui bun control glicemic reprezintă o intervenție sigură care limitează apariția complicațiilor diabetice și este recomandată de majoritatea autorilor deși, în cazul pacienților cu nefropatie diabetică și funcție renală mult afectată, impactul este mai puțin evident.

Tratamentul hiperfosfatemiei

Retenția de fosfați, o consecință a declinului funcției renale, survine destul de precoce în evoluția BCR (de obicei când RFG scade sub 60ml/min/1,73m²). Această tulburare metabolică se corelează cu creșterea riscului cardiovascular la pacienții cu IRC aflați în program de dializă, în schimb, rolul acesteia în apariția evenimentelor cardiovasculare în stadiile pre-dialitice ale suferinței renale cronice este controversat.

Conform ghidurilor K/DOQI, valoarea țintă a nivelului plasmatic de PTH diferă în funcție de stadiul BCR, astfel:

stadiul 3 – PTH = 35-70 pg/ml

stadiul 4 – PTH = 70-110 pg/ml

stadiul 5 – PTH = 150-300 pg/ml

Tratamentul anemiei

Sindromul anemic este prezent la majoritatea pacienților cu afectare renală, înaintea apariției IRC. Anemia se datorează în principal producerii deficitare de globule roșii, secundară secreției reduse de eritropoietină de către rinichiul afectat, dar și prezenței în circulație a inhibitorilor eritropoiezei și scăderii duratei de viață a hematiilor. Mulți autori consideră anemia un factor de risc pentru progresia BCR. Se recomandă tratarea anemiei din stadiile predialitice conform ghidurilor actuale: pacienții cu Hb <11g/dl trebuie să primească un agent cu rol de stimulare a eritropoiezei, iar valoarea țintă a Hb este de 11-12 g/dl (sau Ht între 33-36%). Doza recomandată de eritropoietină recombinată umană, α sau β , este de 80 – 120 U/kg/săpt.(se pot administra și 2-3 doze/săpt., dar administrarea unică/săptămână pare a fi mai eficientă) (3). Darbopoietina, un alt agent eritropoietic, are un timp de înjumătățire de trei ori mai mare decât al eritropoietinei și, în terapia de întreținere, este frecvent administrată bilunar sau chiar o dată pe lună (doza inițială fiind de 0,45 μ g/kg/săpt.).

Tratamentul hiperuricemiei

Acidul uric este astăzi recunoscut a fi un mediator al progresiei BCR. Mecanismul precis nu este cunoscut, dar probabil că este legat de interferarea mai multor efecte adverse ale hiperuricemiei: disfuncție endotelială, activarea trombocitelor circulante și alterarea producției de oxid nitric endotelial, creșterea presiunii hidrostatice glomerulare prin stimularea directă a proliferării celulelor musculaturii netede vasculare în arteriolele aferente, având drept consecință creșterea rigidității peretelui vascular și pierderea mecanismelor autoreglatorii, efecte proinflamatorii prin stimularea sintezei de MCP-1 (proteina chemoatractantă a monocitelor-1), interleukina 1 β , interleukina 6 și TNF α (factorul de necroză tumorală α) care contribuie la dezvoltarea bolii vasculare și aterosclerozei (36).

2.3.3. Mecanismele regresiei leziunilor renale

În prezent, se acumulează din ce în ce mai multe date experimentale și clinice care sugerează posibilitatea regresiei leziunilor renale (40).

Formarea de nou țesut renal poate probabil să inducă un proces de remodelare a rețelei de capilare glomerulare (angiogeneza și anti-angiogeneza). Merită menționat că rolul antifibrotic al medicamentelor care blochează sistemul renina-angiotensina-aldosteron este încă subapreciat (33).

Profilaxia secundară cuprinde măsuri terapeutice capabile să încetinească ritmul de degradare a funcțiilor renale, pentru a întârzia necesitatea inițierii terapiei de substituție a funcțiilor renale.

2.4. Preluarea în îngrijire a bolnavului cu BCR

2.4.1.1. Metode de depistare în populație a BCR

Identificarea precoce a pacienților cu BCR este o condiție esențială pentru acordarea unei îngrijiri optime, în scopul încetinirii sau stopării evoluției către TSFR, precum și al creșterii calității vieții și reducerii morbidității și mortalității de cauză cardio-vasculară. Acest deziderat necesită programe de triaj sau de screening. BCR îndeplinește criteriile lui Wilson și Jungner, adoptate de OMS cu peste 30 de ani în urmă pentru a aprecia drept bun un program de screening (228):

2.4.1.1.1. Teste pentru detectarea BCR

Examenul semicantitativ al urinei cu benzi-test pentru identificarea proteinuriei, albuminuriei și/sau hematuriei și determinarea creatininei serice, K/DOQI recomandă evaluarea calitativă a proteinuriei din urina emisă spontan și estimarea RFG pe baza creatininei, drept teste de triaj pentru BCR (101). Totuși, nu este clar dacă aceste metode îndeplinesc caracteristicile necesare pentru un test de discriminare aplicabil pe scară largă (54).

2.4.1.1.2. Tehnici de screening

În prezent, există două tendințe: screening în populația generală și screening în populația cu risc crescut pentru BCR.

Aplicarea țintită a testelor screening în populațiile cu risc crescut pentru dezvoltarea BCR, în care incidența și prevalența afectării renale sunt semnificativ mai mari față de populația generală, crește probabilitatea de a identifica cazuri în stadii precoce ale bolii renale progresive și ameliorează relația cost/eficiență (90):

- bolnavi diabetici – test pentru proteinurie/albuminurie efectuat anual, iar la cei cu proteinurie monitorizarea trebuie practică de trei ori pe an și creatininemia trebuie măsurată “regulat”;
- bolnavi hipertensivi – determinarea periodică a proteinuriei, electroliților serici, ureei și creatininei serice.

Rosert și Wauters au propus un plan de evaluare a persoanelor cu risc crescut pentru BCR (Tabelul 2.4.1.) (186).

Bolnavii care au factori de inițiere trebuie tratați adecvat fiecărei afecțiuni în parte, în scopul prevenirii sau întâzierii instalării BCR (93).

În concluzie, până în prezent nu există argumente în favoarea unui program de depistare în masă în populația neselecționată asimptomatică, dar metodele de screening ar trebui aplicate țintit la categoriile cu risc crescut pentru BCR.

2.4.1.1.3. Intervenții terapeutice de profilaxie primară

Primul pas în prevenirea BCR este intervenția de profilaxie primară a bolii cauzale. Trebuie avută în vedere prevenția afecțiunilor cu incidență crescută în instalarea BCR:

2.4.2.1. Abordarea terapeutică a bolnavilor cu BCR

Strategia terapeutică de reno-protecție este indicată, cu puține excepții, oricărui pacient cu boală renală cronică progresivă (28).

Pentru fiecare pacient cu Boală cronică de rinichi trebuie stabilit un plan clinic de acțiune adecvat stadiului evolutiv, definit conform clasificării NKF-K/DOQI (7

2.4.2.2. Intervenții terapeutice în profilaxia secundară a BCR

Se referă la măsurile de nefroprotecție prezentate mai sus prin intervenția asupra factorilor de progresie modificabili și constau în: controlul hipertensiunii arteriale, reducerea proteinuriei, controlul glicemiei la diabetici, corectarea anemiei, terapia hipolipemiantă cu statine, corectarea anomaliilor metabolismului fosfo-calcic, oprirea fumatului, combaterea obezității, administrarea de aspirină în doză mică (75-81mg/zi), combaterea hiperhomocisteinemiei (cu acid folic 5-10 mg/zi), evitarea administrării de antiinflamatoare nesteroidiene, evitarea hipopotasemiei prelungite, administrarea de antioxidanți (3, 13, 66, 28, 64, 55, 9)

2.4.2.3. Tratamentul substitutiv al funcțiilor renale

Principalele metode de tratament substitutiv al funcțiilor renale

Hemodializa Doza uzuală de dializă în România este de 12-13,5 ore pe săptămână (trei ședințe de hemodializă a câte 4-4,5 ore fiecare) (55), cu scopul de a asigura o rată de reducere a ureei de peste 65% și un Kt/V al ureei de 1,2-1,4 (76).

Dializa peritoneală este principala metodă intracorporală de TSFR. În tehnica dializei peritoneale continue ambulatorii (cea mai frecvent folosită în țara noastră (54)), epurarea sângelui este permanentă, 24 de ore din 24, prin înlocuirea lichidului de dializă de patru ori pe zi, de obicei la interval de 6 ore.

Ambele metode permit excreția toxinelor uremice și corectarea dezechilibrelor hidro-electrolitic și acido-bazic, fără a suplina funcțiile endocrine și metabolice ale rinichilor (76).

Transplantul renal este cea mai satisfăcătoare metodă de TSFR deoarece poate înlocui toate funcțiile rinichilor și permite apropierea de performanțele rinichiului normal, cu asigurarea unei calități a vieții net superioară, desigur cu prețul efectelor adverse potențiale ale terapiei imunosupresoare (76). Este grevată de dificultatea găsirii unui donator compatibil și de necesitatea unui aparat logistic complex și bine organizat la nivel național.

2.4.2.4. Programe de sănătate pentru profilaxia și tratamentul BCR

Necunoscută la nivelul instituțiilor implicate în deciziile din sănătate publică, BCR beneficiază doar indirect de programe de profilaxie ca urmare a programului curativ pentru diabet zaharat. În schimb, cunoaște o dezvoltare bună programul de tratament prin dializă, atât hemodializă cât și dializa peritoneală. Ultima, deși recomandabilă cel puțin în primii ani pentru că oferă o mai bună calitate a vieții active, a cunoscut o scădere, ca urmare a privatizării și a politicii de rambursare a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate. Transplantul renal, care ar fi soluția ideală și care, de asemenea, beneficiază de un program național, nu a cunoscut o dezvoltare deosebită datorită numărului redus de donatori. Recoltarea de la cadavru fiind încă insuficient organizată nu a dus la creșterea semnificativă a numărului de transplanturi. Costurile TSFR, după cum am prezentat mai sus, sunt în continuă creștere, nu numai în România, fapt ce va genera dificultăți majore în susținerea financiară a tratamentului BCR. Se impune elaborarea unui program complex de prevenție primară și secundară care să reducă prevalența bolii și rata de creștere a bolnavilor care necesită TSFR.

CAPITOLUL 3. Analiza cunoașterii epidemiologiei BCR la nivelul instituțiilor de sănătate publică din România

3.1. Introducere

În România, atât prin extrapolarea datelor statistice din alte țări, cât și prin cea a studiilor efectuate la nivel național, se estimează, pentru populația adultă, aproximativ 1,99 milioane de persoane care au BCR. Dintre acestea, numai 0,6% sunt cuprinse în prezent în forme de asistență medicală specializată. Programul de suplere a funcțiilor renale prin dializă consumă 28% din fondul alocat programelor de sănătate sau 3,94% din FUNASS, dar se adresează numai stadiului terminal al bolii, respectiv la 0,04% din populație, deși există măsuri eficiente de profilaxie secundară care ar permite întârzierea progresiei spre dializă și reducerea morbidității/mortalității, dacă ar fi aplicate în stadii incipiente.

Sursele de date pentru cunoașterea epidemiologiei bolilor renale sunt raportările curente ale medicilor de familie, ale spitalelor, ale cabinetelor de specialitate din ambulator și anchetele stării de sănătate a populației. Pentru bolile renale cronice aceste surse sunt grevate de erori determinate de mai multe cauze, respectiv:

Cauze care țin de reglementările privind raportarea:

- medicii de familie raportează utilizând codificarea pe 999 de coduri;
- spitalele și medicii specialiști folosesc codificarea CIM;
- datele epidemiologice obținute din analiza morbidității și mortalității, utilizând codificarea bazată pe Clasificarea Internațională a Bolilor, nu sunt suficient de relevante;
- nu se raportează toate bolile cu potențial de progresie spre BCR;
- nu toți raportorii furnizează datele cerute și nu este verificată corectitudinea raportărilor.

Cauze care țin de procedurile de diagnostic

- descrierea populației la risc și a factorilor de progresie sunt, în acest moment, puțin conturate pentru bolile renale, deși se discută din ce în ce mai mult în termeni de „epidemie renală”;
- absența metodologiei standardizate de dozare a creatininemiei și ignorarea influenței exercitate de declinul dependent de vârstă al funcției renale (262);
- datele colectate nu sunt validate medical.

Există argumente că aceste modalități de colectarea a datelor și utilizarea acestor clasificări pentru cunoașterea morbidității și mortalității prin boli renale subestimează incidența și prevalența, prin subdiagnosticare. La nivelul medicului de familie subdiagnosticarea se datorează complexității definițiilor de caz, conforme cu clasificarea internațională, care necesită prezența specialistului nefrolog sau cel puțin a medicului internist, sensibilizat asupra acestei probleme.

3.2. Material și metodă

Prezentul studiu a inclus date preluate din raportările făcute către Centrul Național pentru Organizarea și Asigurarea Sistemului Informațional și Informatic în Domeniul Sănătății (CNOASIIDS) în perioada 2007- 2009, precum și din anchetele stării de sănătate realizate în anii 1985, 1989 și 1997. Din datele colectate, din raportările a 11.230 de medici de familie, extras cele referitoare la următoarele coduri de boală coduri de boală din CIM 10: *I12, I13, I15.1, N00-N07, N10-N21, N23, N25-N28, N39.1, N39.2, Q60, Q61, Q62, Q63*. Datele se referă doar la incidența și mortalitatea prin boli renale și cardiovasculare. Nu deținem date referitoare la prevalența acestor boli. Valoarea lor constă în faptul că au fost prelucrate unitar la nivel național, după o metodologie unitară.

Datele rezultate din anchetele stării de sănătate respectă o metodologie precisă și uniformă pentru cele trei anchete menționate, încât rezultatele obținute sunt perfect comparabile și, în același timp, reprezentative pentru sănătatea întregii populații. Din cele 99 de boli care au făcut obiectul anchetei, am reținut numai bolile renale cu potențial de progresie spre BCR, precum și hipertensiunea și diabetul zaharat (cauze frecvente ale bolilor renale cronice). Eșantionul a fost stabilit prin selecție tipică, stratificată a gospodăriilor catagrafiate din 166 de localități urbane și rurale din toate județele țării. În studiu au intrat 12.230 de persoane peste 15 ani, din 4475 de gospodării.

3.3. Rezultate

Datele sunt prezentate în tabele și sunt prelucrate statistic prin raportare la populația României. Compararea rezultatelor cu datele statistice, rezultate din studii, reflectă discrepanțe majore care confirmă ipoteza că epidemiologia bolilor renale nu este cunoscută, deși este demonstrat că ele constituie o problemă de sănătate publică.

INCIDENȚA ÎN ANII 2007- 2009 (INDICI LA 100000 LOCUITORI)

COD ICD-10	COD 999	2007	2008	2009
I10	453	1088,30	1066,53	1141,41
I15	457	102,14	69,22	64,54
I20	458	149,15	161,93	166,54
I25	462	451,88	445,61	499,41
I42; I44.0-I51.9	476	26,90	25,97	50,94
I70	482	155,38	160,30	156,56
I82	490	13,32	16,80	16,21
N00 -N07	670-677	2819,1	3120,5	3228,1
N10	678	32,48	40,08	41,72
N17	684	6,05	5,98	5,23
N19	686	6,76	3,87	6,74
N20	687	154,76	170,08	169,37
N23	689	132,01	166,76	183,89
N25	690	8,75	12,73	7,82

3.4. Discuții

Din datele prezentate, remarcăm diferențele dintre codificarea utilizată în raportările medicilor de familie versus codificările utilizate în spital și în ambulatoriu de specialitate.

Astfel, în nomenclatorul anchetelor stării de sănătate din România, pentru evaluarea bolilor renale au fost cuprinse numai o parte din bolile renale, cu potențial evolutiv:

- Nefropatii cronice
 - Sindromul nefrotic
 - Glomerulonefrita cronică
 - Nefropatiile interstițiale cronice
 - Insuficiența renală cronică

- Calculii rinichiului și ureterului

Nu au fost cuprinse, în anchetă, următoarele afecțiuni:

- Glomerulonefrita acută;
- Nefrita și nefropatia fără precizare, dacă este acută sau cronică;
- Insuficiența renală acută;
- Insuficiența renală fără precizare;
- Hiperplazia renală de origine necunoscută;
- Infecțiile renale;
- Hidronefroza;
- Alte afecțiuni ale rinichilor și ureterului.

Definițiile de caz au urmărit specificitatea diagnosticului, necesitând investigații mai laborioase, cum ar fi examenul urinei din 24 de ore, pentru determinarea proteinuriei, a clearance-ului creatininei, a căror realizare este grevată de mulți factori de eroare. Această metodologie exclude un număr mare de potențiali candidați la BCR, fapt care face ca prevalența bolilor renale în trei anchete (realizate în 1983, 1989 și în 1997) să fie de 10 ori mai mică decât toate estimările studiilor efectuate în România, în Europa sau la nivel internațional.

MORTALITATEA (INDICI LA 100000 LOCUITORI)

COD ICD-10	COD 999	2007	2008	2009
I10	453	53,73	58,49	61,91

I15	457	0,00	0,00	0,00
I20	458	1,37	1,44	1,33
I25	462	141,38	138,50	138,46
I42; I44.0-I51.9	476	34,41	36,56	35,39
I70	482	57,43	56,20	55,80
I82	490	0,07	0,07	0,14
N00-N07	670	0,34	0,30	0,29
N10	678	0,15	0,12	0,14
N17	684	1,58	1,52	1,70
N19	686	0,82	1,13	0,87
N20	687	0,00	0,00	0,00
N23	689	0,00	0,00	0,00
N25	690	0,00	0,00	0,00

Indice de prevalență	1983	1989	1997
Boli renale	0,83	1,38	2,54
Nefropatii cronice	0,31	0,25	0,53
Litiază renală	0,68	0,84	0,98
IRC	0,06	0,1	0,18
Hpertensiunea arterială	14,18	15,55	16,72
Diabet zaharat	1,96	2,69	3,18

În 1983, indicele de prevalență raportat la populația generală este 0,83%, iar raportarea la populația de peste 10 ani este de 1%. Dintre acestea, au fost încadrate drept nefropatii cronice 31,5%. În cifre absolute, estimările au fost următoarele: 190.000 de boli renale, din care 130.000 litiaze renale și ureterale și 60.000 nefropatii cronice.

În 1989 vs. 1997 indicele de prevalență pentru populația de peste 15 ani este de 2,54%, față de 1,38% în 1989. A fost estimat un număr de 250.000 de bolnavi cu boli renale, din care numai 33,5% au fost cu nefropatii cronice, respectiv 86.765. Estimările conform indicilor de prevalență reieșiți din studii arată un număr de 10-20 de ori mai mare.

În anuarul de statistică sanitară, singurul loc unde pot fi regăsite bolile renale este la capitolul Mortalitate. Acestea sunt incluse, pe baza unei clasificări anatomice, în grupa bolilor aparatului genito-urinar. Conform acestor date, mortalitatea determinată de această grupă de boli variază, în ultimii 40 ani, între 16,3 și 10,4/100.000 de locuitori. Se remarcă o scădere începând cu anul 1990, posibil influențată de introducerea tratamentului prin dializă cronică. Remarcăm că, în ciuda faptului că tratamentul formelor avansate are o pondere importantă în cheltuielile pentru sănătate (3,94% FNUAS, numai pentru dializă, cheltuielile cu terapia adjuvantă și tratamentul complicațiilor neputând fi luat în calcul din lipsa datelor), preocuparea pentru această problemă de sănătate publică este absentă pentru decidenții din domeniu.

Pe de o parte, frecvența bolilor renale este aparent redusă: în România, mortalitatea prin boli ale aparatului reno-urinar (cod N00-N99) a fost în anul 2002 de 0,11‰ (0,88% din numărul total de decese), iar în SUA de 0,14‰ (1,6% din totalul deceselor), de peste 20 de ori mai mică decât cea determinată de bolile inimii (Tabelul 3.1.) (11, 12).

Pe de altă parte, deși o detaliere operantă a afecțiunilor renale a devenit disponibilă după anul 2001, consecutiv reviziei a X-a a Clasificării Internaționale a Bolilor, persistă deosebiri de încadrare, determinate de criterii diferite de diagnostic. Lipsa criteriilor unitare de clasificare și de diagnostic este responsabilă, într-o măsură notabilă, și de dificultățile de comparare (și de interpretare) a datelor epidemiologice existente, chiar în diferite registre

specializate, cum sunt cele de biopsii renale sau cele de dializă și transplant. Nefropatia diabetică și nefropatiile vasculare sunt cele mai frecvente afecțiuni responsabile de necesitatea TSFR în SUA, probabil datorită prevalenței ridicate a diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale, precum și a proporției crescute de afro-americani, la care este descrisă predispoziția pentru evoluția către glomeruloscleroză și nefroangioscleroză. În Europa și Australia/Noua Zeelandă, unde predomină populația caucaziană, nefropatiile vasculare reprezintă sub 10% din cazuri, iar diabetul zaharat este a doua sau a treia cauză de inițiere a TSFR. Glomerulonefritele sunt cea mai importantă cauză de insuficiență renală cronică în Australia și Noua Zeelandă, dar ocupă abia locul trei în Europa și SUA. Registrul ANZDATA menționează 67% dintre cazurile de nefropatii glomerulare ca având clasificare histologică precizată, procent superior registrului European (53%) sau American (37%), ceea ce exclude diagnosticul “excesiv” drept posibilă explicație a diferențelor de prevalență raportate (31).

De asemenea, în România, glomerulonefritele sunt etiologia cea mai frecventă, fiind responsabile de aproape jumătate din cazurile care au necesitat TSFR. În plus, spre deosebire de datele raportate din Registrul European, diabetul zaharat și nefropatiile vasculare sunt mai rare. O posibilă explicație a acestor discrepanțe ar putea fi aceea a unei selecții la includerea bolnavilor în TSFR, impusă de disponibilitatea limitată a centrelor de dializă în România (datele prezentate fiind din anul 2002) (239). Bolnavii mai tineri, cu boli glomerulare primitive, la care prognosticul vital este mai bun, ar fi avut acces preferențial în dializă, comparativ cu bolnavii diabetici sau vârstnici, la care co-morbiditățile (mai ales cardio-vasculare) sunt factori de prognostic rezervat.

3.5. Concluzii

1. Raportările curente privind bolile cronice de rinichi, conform reglementărilor Ministerului Sănătății, sunt neuniforme, validitatea datelor nu este confirmată, nu cuprind toate bolile cu potențial de progresie spre insuficiență renală cronică, subdiagnosticând net prevalența bolilor renale cronice.

2. Anchetele stării de sănătate, deși respectă metodologia de cercetare științifică, nu reflectă adevărata prevalență a bolilor renale cronice, deoarece, în lipsa adoptării la nivel oficial a conceptului de Boală Cronică de Rinichi, nu are în vedere stările patologice încadrabile acestei entități nosologice

3. Indicele de prevalență, calculat pe baza înregistrărilor curente de la medicii de familie, raportat la indicele de prevalență rezultat din ancheta stării de sănătate este de peste 2 ori mai mic, fapt ce reflectă inconsistența datelor din raportările curente.

4. Rata de creștere a indicelui de prevalență, calculat raportând datele din ancheta stării de sănătate din 1997 la cele din 1989, este de 0,03%

5. Dacă s-ar păstra această rată de creștere, indicele de prevalență pentru IRC în 2010 ar fi de 0,39%, aproximativ egal cu incidența stadiului 5, rezultată din studiile epidemiologice.

6. Costurile TSFR și rata de creștere a pacienților care necesită acest tratament impun o nouă abordare a bolilor renale cronice, bazată pe conceptul (acceptat la nivel internațional) Bolii Cronice de Rinichi. Aceasta ar permite estimarea nevoii normative de asistență medicală pentru bolile cronice și adoptarea unor intervenții de sănătate publică, care ar putea proteja fondurile alocate sănătății.

7. Prevalența mare a celor două cauze importante ale BCR și ale stadiului 5D al BCR, semnificând un rezervor important pentru această afecțiune, argumentează, în plus, că datele de prevalență a bolilor cronice de rinichi sunt subestimate.

CAPITOLUL 4. Contribuții la cunoașterea prevalenței reale a BCR în populația adultă în România

4.1. Introducere

În urma definirii și clasificării de către National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) în 2002 și aprobării în 2004 de către Kidney

Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), BCR i s-a acordat o mai mare atenție în practica clinică și în cercetarea în domeniul sănătății publice. Dintr-o afecțiune considerată cu o prevalență redusă, identificată cu precădere în stadiul în care necesită tratament de suplere a funcției renale (TSFR), BCR a devenit o problemă de sănătate publică ca urmare a asocierii acestei maladii cu indicatori de morbiditate și mortalitate ridicați (mai ales prin boli cardiovasculare), dar și datorită costurilor extreme ale TSFR, în urma perfecționării procedurilor terapeutice cu rezultate remarcabile în ce privește supraviețuirea. Interesul a devenit din ce în ce mai mare în urma constatării faptului că există soluții terapeutice care pot încetini, opri sau chiar inversa progresia bolii către insuficiența renală terminală (care necesită TSFR prin aplicarea măsurilor de nefroprotecție).

Prevalența reală a acestei boli în populația generală reprezintă încă, în mare măsură, o necunoscută. Estimările variază între 3,8 și 16,8% în SUA, pentru a atinge 22,6 % în Belgia, așa cum am prezentat în prima parte a lucrării. Până în prezent, nu există o evaluare epidemiologică care să estimeze o prevalență reală a BCR în populația din estul Europei.

De menționat că aceasta nu diferă esențial de morbiditatea prin alte boli cronice, cum ar fi bolile cardiovasculare, diabetul zaharat etc. Esențiale pentru identificarea BCR sunt determinarea funcției excretorii renale (FER) și a proteinuriei.

Studiile din România, deși dau rezultate asemănătoare cu studiile internaționale în ceea ce privește prevalența BCR, acestea sunt efectuate pe un număr relativ restrâns de persoane. În 2007, Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate au lansat Programul Național de Evaluare a Stării de Sănătate, derulat la nivelul asistenței medicale primare. Obiectivele acestui program au fost:

- de a detecta, în populația generală, bolile cronice cu impact major asupra stării de sănătate;
- de a identifica factorii de risc;
- de a facilita diagnosticarea lor precoce;
- de a supraveghea progresia acestora.

Scopul programului a fost de a preveni decesele premature, pentru a îmbunătăți starea de sănătate a populației prin prevenirea și tratarea acestor boli și de a crește accesul la servicii de sănătate a întregii populații din România, în vederea îmbunătățirii supraviețuirii și calității vieții.

Un număr mare de persoane au luat parte la acest program în 2007 și 2008, în cadrul căruia s-a efectuat o evaluare amănunțită a stării lor de sănătate de către medicii de familie. Această evaluare a inclus anamneza, examenul fizic și mai multe investigații de laborator, cu scopul detectării bolilor majore și a factorilor de risc general. În acest context, la fel ca și pentru alte boli, a fost inclus, la persoanele cu risc, un screening pentru BCR. Acest screening a fost bazat pe dozarea creatininei serice și examenul sumar de urină.

În studiul nostru, am analizat rezultatele acestui screening BCR la populația adultă din județului Iași, unul dintre cele mai mari județe din cele 42 de din România. Scopurile noastre au fost:

- (a) de a estima prevalența BCR pe stadii, prin utilizarea a două metode diferite de estimare a RFG - mod MDRD4 și CKD-EPI;
- (b) pentru a identifica unele modificări patologice de laborator asociate cu BCR la această populație.

4.2. Material și metodă

Prezentul studiu valorifică datele colectate în cadrul Programului Național de Evaluare a Stării de Sănătate (PNESS) pentru populația din județul Iași. A fost utilizată tehnica de screening în populația cu risc crescut, bazată pe analiza datelor obținute de la laboratoarele participante la PNESS. Acestea au avut înregistrate rezultatele în format electronic și au utilizat aceeași metodă de dozare a creatininei serice.

În selecția cazurilor, s-a utilizat modelul conceptual folosit de K/DOQI în 2002 pentru definirea și clasificarea BCR. Acesta includea un număr de variabile demografice

anamnestice și clinice, asociate semnificativ cu dezvoltarea BCR, care putea progresa spre stadii avansate, cu insuficiență renală ca fază terminală sau care puteau conduce la evenimente cardiovasculare.

Criteriile de selecție a cazurilor încadrate în grupul cu risc major, la care s-a recomandat dozarea creatininei serice, au fost: antecedente personale de hipertensiune, diabet, boli cardiovasculare, ori cu un istoric de afecțiuni renale pentru persoanele sub 50 de ani și, indiferent de prezența acestor factori de risc, pentru persoanele de peste 50 de ani.

Am avut în vedere trei categorii de subiecți, constituite în 3 loturi:

- Lotul 1 este lotul de referință și s-a constituit într-o categorie care este reprezentată de populația generală, format din persoanele care s-au prezentat la medicii de familie și cărora li s-au prescris investigații la laboratoarele selectate pentru studiu;
- Lotul 2 reprezintă o categorie de mare risc, fiind alcătuit din indivizi care suferă de hipertensiune, diabet, boli cardiovasculare ori cu un istoric de afecțiuni renale. Acest lot este selectat de medicii de familie conform criteriilor prevăzute în metodologia de derulare a PNESS. Acesta constituie lotul propriu-zis de studiu, căruia i s-a dozat creatinina serică (S-Cr.);
- Lotul 3 este categorie constituită din subiecți cu BCR, definită cu RFG mai mică de 60 ml/min/1,73m².

În acest studiu, ne-am propus să determinăm prevalența BCR în populația adultă din județul Iași, pe baza rezultatelor PNESS din perioada 2007-2008, pe un eșantion reprezentativ statistic la nivel național, din punct de vedere al structurii pe sexe și pe grupe de vârstă.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății Nr. 994/354, din 4 iunie 2007, pentru aprobarea normelor de derulare, scopul acestui program a fost evaluarea populației pentru depistarea bolilor cu impact major asupra stării de sănătate și stabilirea riscului individual și a necesarului de servicii preventive.

S-au efectuat, în cadrul programului, un număr de 9 investigații paraclinice, recomandate conform unor criterii prestabilite, dintre care am reținut pentru studiu pe cele menționate în Tabelul 4.1)

Tabelul 4.1. Investigațiile și criteriile de recomandare a acestora efectuate în cadrul PNESS

Denumirea investigației	Categoriile de persoane la care se recomandă
Hemoleucogramă completă	peste 3 ani
Creatinina serică	peste 50 de ani și sub 50 de ani la persoane cu risc
Glicemie	peste 3 ani
Sumar de urină	peste 3 ani
Colesterol seric total	peste 40 de ani sub 40 de ani la persoanele cu risc
TGP	peste 30 de ani și sub 30 de ani la persoanele cu risc

Au participat la program numai laboratoarele certificate ISO 15189, care aveau obligația de a avea control extern de calitate pentru toate investigațiile recomandate în cadrul acestuia.

Pentru studiu, au fost alese laboratoarele care aveau ca metodă de determinare a S-Cr, metoda Jaffe rate blanked (CRERB), deoarece aceasta era folosită în cele mai multe laboratoare. Am încercat, astfel, să reducem o sursă de eroare, respectiv determinarea prin metode diferite a S-Cr, cu intervale de referință diferite.

Lotul de studiu a fost alcătuit din pacienții care au efectuat analize în perioada iunie 2007 – decembrie 2008, în cadrul PNESS a populației în asistența medicală primară, în laboratoarele selectate. S-au prezentat la medicul de familie 443.619 persoane, din care au efectuat investigații 405.774. La laboratoarele incluse în studiu, au efectuat investigații 180.939 de persoane, din care 149.701 peste 18 ani. Dintre acestea, au îndeplinit criteriile de selecție pentru grupul cu risc, la care s-a determinat creatinina serică, 85.679

În analiza statistică au fost incluse numai creatinina serică, trigliceridele, colesterolul, glicemia și hemoglobina.

Structura lotului pe sexe și grupe de vârstă, raportată la populația generală, este redată în tabelele 4.2, 4.3. și graficul 4.1. Deși există mici diferențe între ponderile diferitelor grupe populaționale constituite după sex și vârstă, (Graficul 4.1) coeficienții de reprezentativitate,

calculați pentru fiecare grupă, confirmă că rezultatele obținute din studiul asupra eșantionului format din persoanele prezentate la medicii de familie sunt concludente pentru întreaga populație a României (Figura 4.1). Pentru reprezentativitate am luat în calcul, dintre factorii demografici, doar sexul și vârsta, considerând că aceștia sunt cei care au impactul cel mai important asupra evoluției RFG. Rasa caucaziană fiind dominantă pe teritoriul țării, am considerat că acest factor demografic nu ar putea afecta reprezentativitatea rezultatelor obținute pentru întreaga populație a României.

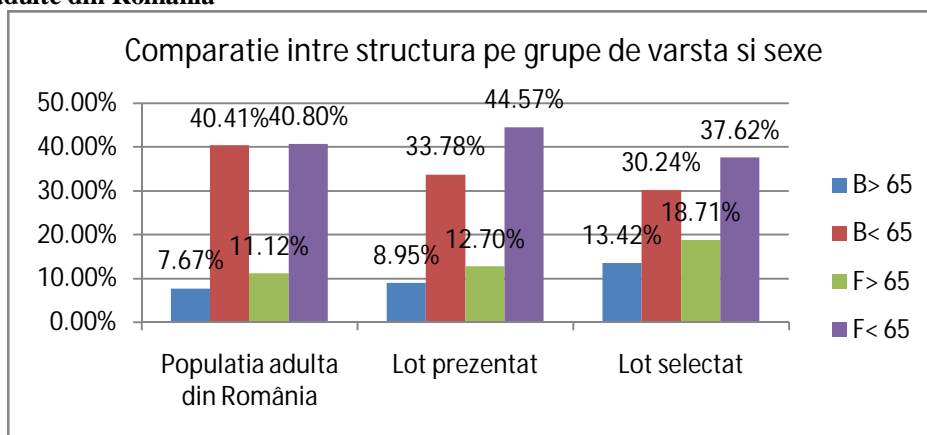
Tabel 4.2. Structura procentuală pe sexe și grupe de vârstă a loturilor studiate și structura populației adulte din România

SEX	Vârstă	Ponderea (%) grupelor de vârstă și sexe în populația adultă din România	Ponderea (%) grupelor de vârstă și sexe în lotul examinat de medici de familie	Ponderea (%) grupelor de vârstă și sexe în lotul selectat pentru studiu
B	> 65	7,67%	8,95%	13,42%
	< 65	40,41%	33,78%	30,24%
Total B		48,08%	42,72%	43,66%
F	> 65	11,12%	12,70%	18,71%
	< 65	40,80%	44,57%	37,62%
Total F		51,92%	57,28%	56,34%

Lipsa datelor privind starea socială a pacienților, care ar putea avea un impact asupra prevalenței BCR, poate constitui un minus pentru acest studiu.

Observăm că prevalența cazurilor care corespund criteriilor de suspiciune pentru BCR, conform modelului clinic, este mai mare la grupele de vârstă peste 65 de ani, la ambele sexe: 85,87% pentru femei și 84,97% pentru bărbați (Tabel 4.5). Clearance-ul de creatinină a fost estimat utilizând metoda simplificată Modification of Diet în Renal Disease (MOD MDRD4), așa cum a fost definită de Levey et al. ($GFR=186 \times Pcr^{-1.154} \times age^{-0.203} \times 1.212$ (if black) $\times 0.742$ (if female)) și metoda CKD-EPI ($GFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.993^{Age} \times 1.018$ (if female) $\times 1.159$ (if black), where Scr is serum creatinine (mg/dL), κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/ κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/ κ or 1).

Grafic 4.1. Comparație între structura pe sexe și grupe de vârstă a loturilor studiate și structura populației adulte din România



Deoarece laboratoarele au utilizat metode diferite de dozare a proteinuriei și modalități diferite de exprimare a rezultatelor, pentru această investigație am considerat toate dozările ca fiind calitative, exprimate prin prezența sau absența proteinuriei, excluzând cazurile care precizau „urme fine”.

Lotul 2 a fost împărțit de clearance-ul de creatinină în 6 subloturi (> 90 ; ml/min, 60-89,90 ml/min; 45 – 59,99; ml/min; 30 – 44,99 ml/min; 15 -29,99 ml/min; < 15 ml/min), în funcție de estimările RFG prin ambele formule de calcul (Tabel 4.4 și Tabel 4.5)

Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Variabilele au fost exprimate ca medie \pm deviația standard (SD). O valoare a $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic. Comparațiile între grupuri au fost făcute utilizând ANOVA (Games Howell post-hoc), iar corelațiile între variabile au fost investigate prin metoda Spearman (Spearman's rank correlation). Comparația între cele două grupuri ale pacienților, cu și fără BCR, a fost făcută cu Independent Samples t-Test.

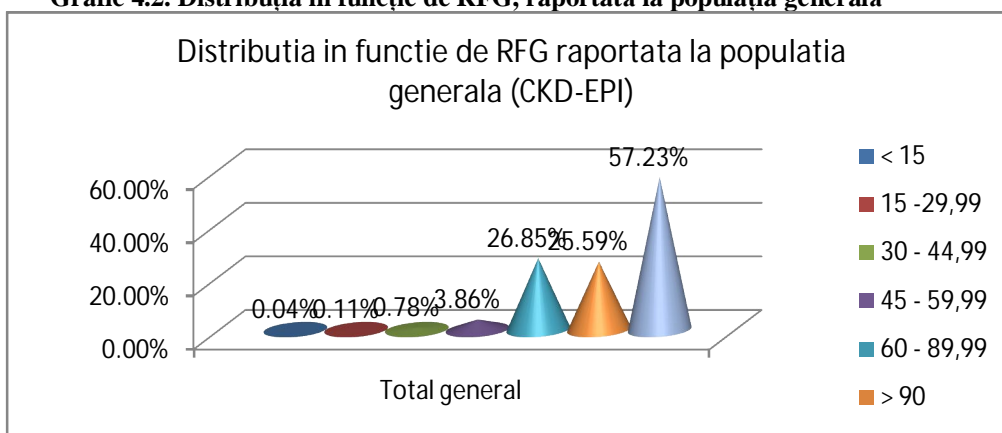
4.3. Rezultate

Lotul final a fost alcătuit din 85.679 de persoane (43,66% bărbați și 56,34% femei). Prevalența BCR (clearance de creatinină sub $60 \text{ ml/min/1.72m}^2$) în populația generală (Lot1) a fost de 4,79% pentru estimarea cu formula CKD-EPI și 6,56% pentru estimarea cu formula mod MDRD4 (Tabelul 4.5). Tabele 4.3 și 4.4 prezintă distribuția în cele 5 stadii K/DIGO. Prevalența în populația cu risc (Lot 2) a fost de 8,38% pentru estimarea cu formula CKD-EPI și 11,47% pentru estimarea cu formula mod MDRD4 (Tabel 4.6).

Tabel 4.3. Frecvența pe sexe și grupe de vârstă a cazurilor din lotul 2, raportate la lotul 1, în funcție de RFG (CKD-EPI)

SEX	Vârstă	< 15	15 -29,99	30 - 44,99	45 - 59,99	60 - 89,99	> 90	Total lot 2	Total lot 1
F	>65 ani	0.08%	0.50%	3.99%	15.93%	51.60%	12.22%	84.33%	19015
	<65 ani	0.02%	0.03%	0.17%	1.76%	21.84%	24.48%	48.31%	66728
Total F		0.04%	0.13%	1.01%	4.91%	28.44%	21.76%	56.29%	85743
B	>65 ani	0.09%	0.37%	1.94%	9.80%	55.57%	18.10%	85.87%	13391
	<65 ani	0.02%	0.02%	0.08%	0.52%	16.53%	34.07%	51.24%	50567
Total B		0.04%	0.09%	0.47%	2.46%	24.71%	30.73%	58.49%	63958

Grafic 4.2. Distribuția în funcție de RFG, raportată la populația generală



Ponderea mare a cazurilor care se regăsesc în intervalul $60 - 89,99 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, valori care, conform KDOQI, dacă sunt asociate unei alte modificări patologice, funcționale sau anatomice, cu durată mai mare de 3 luni, se încadrează în stadiul 1 de BCR, atenționează asupra necesității analizei mai atente a acestei categorii de pacienți.

Tabel 4.4. Frecvența pe sexe și grupe de vârstă a cazurilor cu risc, raportate la populația cu risc, în funcție de RFG (CKD-EPI)

SEX	Vârstă	< 15	15 -29,99	30 - 44,99	45 - 59,99	60 - 89,99	> 90
F	>65 ani	0.10%	0.59%	3.99%	18.90%	61.19%	14.49%
	<65 ani	0.05%	0.05%	0.17%	3.65%	45.22%	50.68%
Total F		0.07%	0.23%	1.01%	8.72%	50.53%	38.66%
B	>65 ani	0.10%	0.43%	1.94%	11.41%	64.72%	21.08%

	<65 ani	0.05%	0.03%	0.08%	1.02%	32.26%	66.49%
Total B		0.06%	0.15%	0.47%	4.21%	42.24%	52.53%

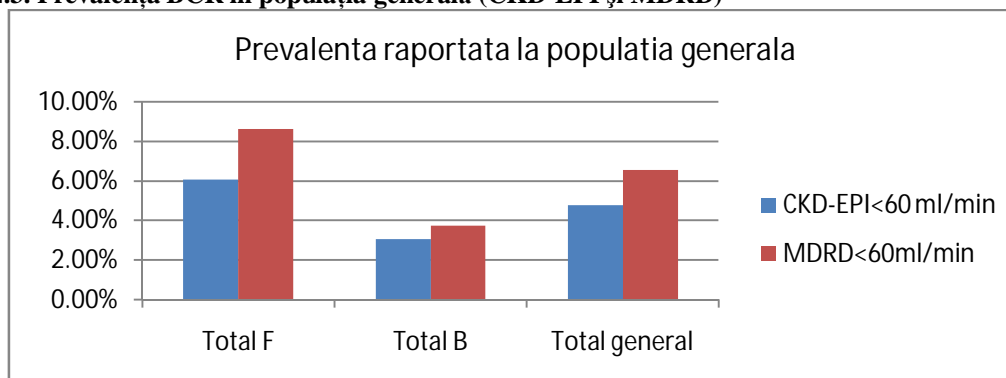
Se observă ponderea mai mare a femeilor, observație care se întâlnește constant în toate studiile ridicând problema sexului ca factor de risc pentru BCR.

Tabel 4.5. Prevalența BCR în Lotul 1 (populația generală)

Formula		CKD-EPI	MDRD
SEX	Vârsta	< 60ml/min	< 60ml/min
F	> 65	20.51%	22.38%
	< 65	1.98%	4.74%
Total F		6.09%	8.65%
B	> 65	12.19%	12.38%
	< 65	0.64%	1.48%
Total B		3.06%	3.76%
Total	>65 ani	17.07%	18.25%
	<65 ani	1.40%	3.34%
Total general		4.79%	6.56%

Am analizat această relație în funcție de prezența sau absența BCR, dar și în funcție de stadiile bolii. Rezultatele nu diferă de cele cunoscute în literatură, confirmându-se faptul că, pentru vârsta peste 65 de ani, tulburările metabolismului lipidic și glucidic și anemia sunt factori de risc pentru BCR.

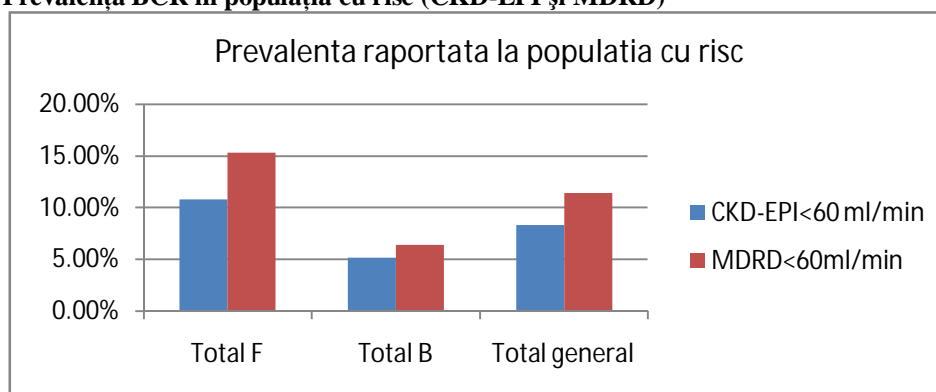
Grafic 4.3. Prevalența BCR în populația generală (CKD-EPI și MDRD)



Tabel 4.6. Prevalența BCR în populația cu risc (CKD-EPI și MDRD)

Formula		CKD-EPI	MDRD
SEX	Vârsta	< 60ml/min	< 60ml/min
F	> 65	24.32%	26.54%
	< 65	4.10%	9.79%
Total F		10.82%	15.37%
B	> 65	14.20%	14.42%
	< 65	1.25%	2.89%
Total B		5.23%	6.43%
Total	> 65 ani	20.10%	21.48%
	< 65 ani	2.83%	6.72%
Total general		8.38%	11.47%

Grafic 4.4. Prevalența BCR în populația cu risc (CKD-EPI și MDRD)



Indiferent de formula de calcul, RFG s-a redus în grupa de vârstă >65 ani, prevalența BCR crescând corespunzător. Având în vedere semnificația patologică discutabilă a RFG puțin scăzute sub 60 ml/min/1,73 m², ca urmare a reducerii considerate fiziologice după vârsta de 60 de ani, am analizat stadiul 3 pe cele două substadii 3a și 3b. Chiar restrângând la vârstnici limita RFG „patologice” la sub 45 ml/min/1,73 m², BCR continuă să aibă o pondere importantă, în special, la femei 4,73% vs. bărbați 2,77%, pentru estimare cu formula CKD-EPI și, respectiv, 4,49% femei vs. 1,77% bărbați, pentru estimare cu formula modMDRD4. Utilizând acest criteriu, se reduce semnificativ diferența prevalenței între vârstnici și nevârstnici. Astfel, la femei, de la o prevalență de 22,38% a cazurilor cu RFG sub 60 ml/min/1.73m² la persoanele peste 65 ani se reduce la 5,05%, aproape de prevalența persoanelor sub 65 de ani, care este de 4,74%. La bărbați, prevalența scade de la 12,38% pentru RFG sub 60 ml/min/1.73m², la 2,17% pentru RFG sub 45 ml/min/1.73m², în timp ce la persoanele sub 65 de ani, prevalența este de 1,48% pentru o RFG mai mică de 60 ml/min/1.73m².

În continuare, am analizat prevalența BCR în funcție de asocierea la RFG a celui mai important marker al suferinței renale, proteinuria (Pu). Așa cum am menționat deja, având în vedere că în practica curentă nu se determină raportul albumină/creatinină urinară (RAC) și că în cadrul PNESS s-a solicitat doar examenul sumar de urină, am utilizat, în analiza ce urmează, dozarea calitativă a Pu. Este important de precizat, din nou, că laboratoarele selectate pentru studiu au utilizat aceeași metodă de dozare a S-Cr, dar nu au avut aceeași metodă de dozare a proteinelor urinare, iar modul de prezentare a rezultatelor a fost, de asemenea, diferit. Valoarea acestei analize constă în faptul că reflectă realitatea din practica curentă. Prin urmare, astfel se depistează cazurile care stau la raportărilor pe care le fac medicii de familie privind bolile renale și se utilizează la calculul prevalenței. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelele și graficele ce urmează.

Din lotul investigat de 85.679 de cazuri, 10.514 au prezentat Pu, reprezentând 12,27% din cazurile analizate. Raportat la populația generală, aceste cazuri reprezintă 7,023% din care, mai mult de jumătate au RFG > 90 ml/min/1.72m², încadrându-se în stadiul 1 al BCR. Ponderea cazurilor cu Pu în populația generală scade linear cu scăderea RFG. În schimb, dacă ne raportăm la fiecare interval al RFG din lotul studiat, observăm că ponderea cea mai mare a cazurilor cu Pu o găsim în intervalele de sub 30 ml/min/1.73m² ale RFG (Tabel 4.14)

Prevalența stadiului 3a a fost de 9,66% după mod MDRD4 și 6,75% după CKD-EPI, iar prevalența stadiilor 3b, 4 și 5, luate împreună, a fost de 1,79% (mod MDRD4) și 1,64% (CKD-EPI). Valorile obținute prin estimarea cu formula modMDRD4 sunt foarte apropiate de cele obținute în primul studiu din România, privind prevalența BCR în populația generală, din anul 2008.

Tabel 4.7. Frecvența, pe sexe și grupe de vârstă, a cazurilor cu Pu, raportată la lotul 2, pe cele șase grupe ale RFG (CKD-EPI)

SEX	Varsta	< 15	15 -29,99	30 - 44,99	45 - 59,99	60 - 89,99	> 90	Total lot cu Pu
F	> 65 ani	37,50%	14,74%	7,25%	7,99%	15,21%	77,86%	22,56%
	< 65 ani	6,25%	17,65%	2,70%	4,59%	4,80%	9,20%	7,02%
Total F		21,88%	15,18%	6,67%	7,04%	8,99%	17,74%	12,18%
B	> 65 ani	8,33%	0,00%	0,38%	1,30%	4,19%	86,72%	19,52%
	< 65 ani	16,67%	37,50%	27,50%	50,95%	11,27%	7,57%	9,22%
Total B		12,50%	5,26%	4,00%	9,59%	7,94%	17,26%	12,38%
Total	> 65 ani	25,00%	9,72%	5,50%	5,96%	10,46%	82,39%	21,29%
	< 65 ani	10,71%	24,00%	9,27%	13,06%	7,16%	8,37%	8,00%
Total general		17,86%	11,83%	5,98%	7,73%	8,57%	17,58%	12,27%

Reprezentarea grafică reflectă discrepanța dintre prevalența stadiului 3 și a stadiilor 4 și 5, care constituie elementul fundamental de controversă asupra valorii predictive a clasificării KDOQI, atât pentru practica clinică, cât și pentru asistența de sănătate publică. În mod specific, KDOQI recomandă evaluarea unui pacient pentru boala rinichiului doar atunci când RFG este mai mică de $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, în prezența unui factor de risc. Această recomandare, care este mai degrabă arbitrară, ar conduce la utilizarea excesivă a unor resurse medicale pentru monitorizarea atentă a unui mare număr de persoane, dar, este inutilă.

Hallan et al. publică rezultatele unor studii de anvergură, în care a fost examinată influența combinată a RFG și albuminuriei, ca indicatori ai insuficienței cronice renale terminale, efectuate pe un eșantion de 65.589 adulți, care au participat la Studiul de Sănătate Nord-Trondelag (HUNT-2) între 1995 și 1997. La 124 de pacienți, care au evoluat spre insuficiență cronică renală terminală după 10,5 ani de la debutul bolii, s-a putut determina, printr-un „model clinic”, un număr de variabile, demografice și clinice, asociate semnificativ cu progresia insuficienței cronice renale terminale. Asocierea RFG și a albuminuriei a anulat semnificația celorlalte variabile subsumate aceluși model. RFG și albuminuria rămân strâns legate de progresia insuficienței cronice renale terminale, așa cum rezultă în urma tuturor analizelor riguroase.

O observație frapantă este legată de efectul sinergic al riscului crescut pentru progresia insuficienței cronice renale terminale, atunci când eRFG și albuminuria sunt folosite combinat. Cercetătorii au furnizat analize caracteristice operante ale receptorului dependent de timp, care indică faptul că, atunci când se ia în considerare atât raportul dintre albumină /creatinină urinară cât și RFG, acuratețea diagnosticării sporește substanțial. Asocierea raportului albumină/creatinină urinară (RAC) crește mult valoarea prognostică a clasificării. Din datele prezentate, ar rezulta o anumită reticență în a utiliza doar pragul RFG de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ca element de diagnostic și de prognostic, propunând asocierea RFG cu RAC.

În contextul acestor controverse, am estimat prevalența cazurilor cu proteinurie, așa cum aceasta este dozată în mod curent în laboratoarele acreditate ISO 15189, care au și control extern de calitate.

Am selectat lotul cu proteinurie prezentă și am analizat din punct de vedere al RFG. Rezultatele sunt prezentate în tabelele 4.11, în funcție de ambele formule de estimare a RFG.

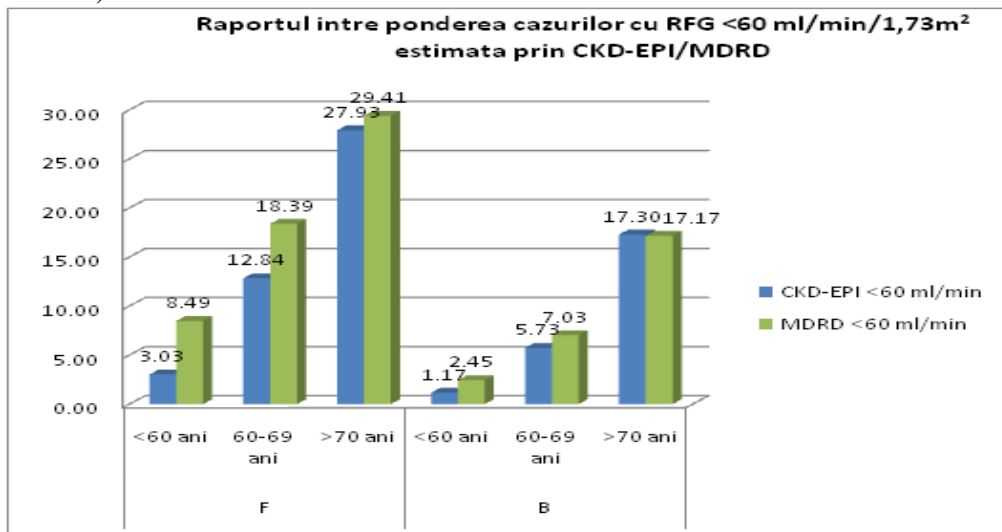
Ponderea cea mai mare a cazurilor cu proteinurie se întâlnește în grupul cu RFG mai mare de $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Cazurile încadrate în intervalul RFG 60-89,99 ml/min/1,73 m^2 care au proteinurie și se încadrează în stadiul 1 al BCR, au o pondere de 32,78% în lotul cu proteinurie și o pondere de 11,28% în lotul 2.

Am analizat prevalența cazurilor cu proteinurie pentru fiecare interval al RFG în lotul cu proteinurie, utilizând cele 2 formule de estimare a RFG și am obținut un profil asemănător cu

cel din lotul 2, dar cu valori relativ mai mici pentru RFG sub $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$, estimată cu ambele formule. Ponderea cazurilor cu proteinurie în lotul studiat a fost de numai 12,27%, iar ponderea cazurilor cu RFG sub $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a fost de 1,76%. Frapează prevalența de patru ori mai mare a cazurilor cu proteinurie la femei peste 65 de ani față de bărbați, pentru RFG sub $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. (Grafic 4.5.)

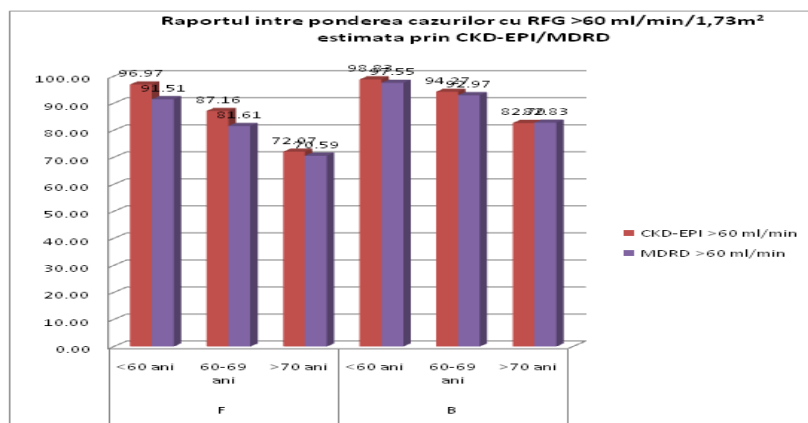
Situația se echilibrează la grupa de vârstă sub 65 ani, când ponderea cazurilor pentru cele două sexe devine aproximativ egală, 37,25% pentru femei și 42,93% pentru bărbați.

Grafic 4.5. Raportul între ponderea cazurilor cu RFG sub 60 ml/min/m^2 , estimată prin CKD-EPI/modMDRD)



Graficul evidențiază supraestimarea frecvenței cazurilor cu RFG scăzută sub vârsta de 70 ani. Reprezentarea grafică (Graficul 4.6.) evidențiază frecvența mai scăzută a RFG peste $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ sub vârsta de 70 ani. Peste vârsta de 70 ani, cele două formule dau rezultate sensibil egale. Analiza diferenței între prevalențele estimate cu cele două formule este reprezentată în tabelul 4.5. și graficul 4.6. După împărțirea, în funcție de prezența BCR (definită ca RFG < $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$), s-au obținut diferențe statistice semnificative între valorile medii ale vârstei, TGP, glicemiei, creatininei, colesterolului și a hemoglobinei. (Tabel 4.8. și 4.9.)

Graficul 4.6. Raportul între ponderea cazurilor cu RFG peste $60 \text{ ml/min/1.72m}^2$, estimată prin CKD-EPI/modMDRD)



Tabel 4.8. Valorile medii ale analizelor după împărțirea funcției de clearance-ul de creatinină prin CKD-EPI.

	$\geq 60 \text{ ml/min}$	$< 60 \text{ ml/min}$	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Vârstă	53,72 \pm 15,99	71,03 \pm 10,97	< 0,05

TGP	27,75±25,66	23,98±18,04	< 0,05
Glucoză	98,58±28,84	106,13±33,51	< 0,05
Creatinină	0,83±0,16	1,22±0,54	< 0,05
Colesterol	214,01±47,8	211,54±49,33	< 0,05
Trigliceride	132,23±101,71	130,51±91,97	NS
Hemoglobină	13,91±1,43	13,32±1,36	< 0,05

Tabel 4.9. Valorile medii ale analizelor după împărțirea în funcție de clearance-ul de creatinină prin mod MDRD4.

	≥ 60 ml/min	< 60 ml/min	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Vârstă	54±16,15	68,69±11,69	< 0,05
TGP	27,69±25,6	24,45±18,35	< 0,05
Glucoză	98,59±28,75	106,63±34,91	< 0,05
Creatinină	0,83±0,16	1,23±0,57	< 0,05
Colesterol	213,99±47,78	211,6±49,77	< 0,05
Trigliceride	132,14±101,27	131,51±97,46	NS
Hemoglobină	13,91±1,43	13,28±1,37	< 0,05

După împărțirea în funcție de clearance-ul de creatinină estimat prin CKD-EPI și respectiv modMDRD4 în 3 intervale (>90, 60-90, <60 ml/min/1.73m²), și respectiv 4 intervale (>90ml/min/1.73m², 60-90 ml/min, 45-60 ml/min/1.73m², <45 ml/min/1.73m²) caracteristicile biochimice ale pacienților sunt evidențiate în Tabelul 4.10 (CKD-EPI) și Tabelul 4.11 (modMDRD4).

Am găsit o corelație semnificativă statistic între clearance-ul de creatinină (estimat prin CKD-EPI și modMDRD4) și, respectiv, vârstă, glicemie, S-Cr., colesterol, trigliceride și hemoglobină (Spearman's rho)(Tabelul 4.12).

Tabel 4.10. Valorile medii ale vârstei și constantelor biochimice în funcție de RFG (CKD-EPI)

	>90 ml/min	60-90 ml/min	CKD (<60 ml/min)	CKD 3A (45-60 ml/min)	CKD 3B, 4, 5 (<45 ml/min)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
vârstă	50±16.59 ^a	57.5±14.9 ^b	68.7±11.69 ^c	68±11.73 ^d	72.6±10.6 ^e
TGP	28.4±28.17 ^a	27.1±23.12 ^b	24.5±18.35 ^c	25±18.86 ^d	21.3±14.53 ^e
colesterol	207.2±47.47 ^f	219±47.39 ^b	211.6±49.77 ^c	212±49.17 ^d	208.7±53.6 ^f
trigliceride	129.9±108.01 ^g	133.7±96.26 ^h	131.5±97.46	130.6±97.68	138.1±95.84
glucoză	96.7±27.91 ^a	100.2±29.36 ^b	106.6±34.91 ^c	106.4±34.38 ⁱ	108.2±37.9 ⁱ
creatinină	0.7±0.13 ^a	0.9±0.14 ^b	1.2±0.57 ^c	1.1±0.17 ^d	1.9±1.24 ^e
hemoglobină	14.2±1.41 ^a	13.6±1.39 ^b	13.3±1.37 ^c	13.4±1.34 ^d	12.9±1.45 ^e

^a semnificativ diferit de 60-90 ml/min, <60 ml/min, 45-60 ml/min, < 45 ml/min (p < 0.0001)

^b semnificativ diferit de >90 ml/min, <60 ml/min, 45-60 ml/min, < 45 ml/min (p < 0.0001)

^c semnificativ diferit de >90 ml/min, 60-90 ml/min (p < 0.0001)

^d semnificativ diferit de >90 ml/min, 60-90 ml/min, < 45 ml/min (p < 0.0001)

^e semnificativ diferit de >90 ml/min, 60-90 ml/min, 45-60 ml/min (p < 0.0001)

^f semnificativ diferit de 60-90 ml/min, 45-60 ml/min (p < 0.0001)

^g semnificativ diferit de 60-90 ml/min (p < 0.0001)

^h semnificativ diferit de >90 ml/min (p < 0.0001)

ⁱ semnificativ diferit de >90 ml/min, 60-90 ml/min (p < 0.0001)

Tabel 4.11. Valorile medii ale vârstei și constantelor biochimice în funcție RFG (MOD MDRD4)

	>90 ml/min	60-90 ml/min	CKD (<60 ml/min)	CKD 3A (45-60 ml/min)	CKD 3B, 4, 5 (<45 ml/min)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
age	46.9±15.09 ^a	60.5±13.79 ^b	71±10.97 ^c	70.2±11.09 ^d	4.6±9.62 ^e
TGP	28.7±27.79 ^a	26.8±23.3 ^b	24±18.04 ^c	24.4±18.12 ^d	22.1±17.56 ^e
cholesterol	207.4±47.5 ^f	219.6±47.34 ^b	211.5±49.33 ^c	212.5±48.76 ^d	206.7±51.86 ^f
triglycerides	129.9±106.77 ^g	134.2±97.38 ^h	130.5±91.97	129.9±90.34	133.4±99.94
glucose	96.3±27.27 ^a	100.8±30.15 ^b	106.1±33.51 ^c	105.8±32.87 ⁱ	107.8±36.17 ⁱ
creatinine	0.8±0.14 ^a	0.9±0.14 ^b	1.2±0.54 ^c	1.1±0.17 ^d	1.7±1.08 ^e
hemoglobin	14.1±1.43 ^a	13.7±1.39 ^b	13.3±1.36 ^c	13.4±1.34 ^d	13±1.41 ^e

^a significantly different from 60-90 ml/min, <60 ml/min, 45-60 ml/min, < 45 ml/min (p < 0.0001)

^b significantly different from >90 ml/min, <60 ml/min, 45-60 ml/min, < 45 ml/min (p < 0.0001)

^c significantly different from >90 ml/min, 60-90 ml/min (p < 0.0001)

^d significantly different from >90 ml/min, 60-90 ml/min, < 45 ml/min (p < 0.0001)

^e significantly different from >90 ml/min, 60-90 ml/min, 45-60 ml/min (p < 0.0001)

^f significantly different from 60-90 ml/min, 45-60 ml/min (p < 0.0001)

^g significantly different from 60-90 ml/min (p < 0.0001)

^h significantly different from >90 ml/min (p < 0.0001)

ⁱ significantly different from >90 ml/min, 60-90 ml/min (p < 0.0001)

Tabelul 4.12. Corelații bivariante între RFG și vârsta/valorile de laborator

		Vârsta	TGP	Glucoză	Creatinină	Colesterol	TG	HGB
CKD-EPI	Spearman's rho	-579 ^{**}	,033 ^{**}	-,191 ^{**}	-,648 ^{**}	-,119 ^{**}	-,062 ^{**}	,217 [*]
MOD MDRD4	Spearman's rho	-318 ^{**}	,018 ^{**}	-,159 ^{**}	-,732 ^{**}	-,119 ^{**}	-,64 ^{**}	,255 [*]

^{**}. Corelația este semnificativă la nivelul 0.01

Scăderea hemoglobinei în paralel cu RFG este, de asemenea, binecunoscută, și nu are nevoie de comentarii speciale.

Spre deosebire de acestea, relația dintre BCR și concentrațiile de glucoză din sânge și colesterol sunt ceva mai dificil de interpretat. Este cunoscut de mai mulți ani cum că BCR este deseori asociată cu așa-numitul „sindrom metabolic”, care este definit prin obezitate centrală și cel puțin două din următoarele anomalii: trigliceride ridicate (> 150 mg/dl) sau tratament specific hipolipemiant, reducerea HDL-colesterol (<40 mg/dl), creșterea tensiunii arteriale (> 130/85 mm Hg) sau tratamentul antihipertensiv și creșterea glicemiei à jeun (> 100 mg/dl) (93).

În continuare, în absența datelor clinice ale sindromului metabolic, am analizat impactul factorilor de risc metabolici în progresia BCR, determinați în cadrul studiului, respectiv colesterol, trigliceride și glicemie. Rezultatele analizei sunt prezentate în tabelele și graficele următoare.

Tabel 4.13. Ponderea femeilor sub 65 ani cu hiperglicemie în funcție de RFG (CKD-EPI)

RFG	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	>90	total
> 120 mg/dl	21.43	18.64	12.79	8.58	2.12	2.12
<120 mg/dl	78.57	81.36	87.21	91.42	97.88	97.88

Se remarcă scăderea frecvenței cazurilor cu hiperglicemie, linear cu creșterea RFG, de la 21,43% pentru RFG<15 ml/min/1.73m² la 2.12% pentru RFG >90 ml/min/1.73m².

Tabel 4.14. Ponderea bărbaților sub 65 ani cu hiperglicemie în funcție de RFG (CKD-EPI)

RFG	<15	15-44.9	45-59.9	60-89.9	>90	total
>120 g/dl	18.18	23.91	24.93	13.45	7.52	18.18
<120 g/dl	81.82	76.09	75.07	86.55	92.48	81.82

Tabel 4.15. Ponderea bărbaților peste 65 ani cu hiperglicemie în funcție de RFG (CKD-EPI)

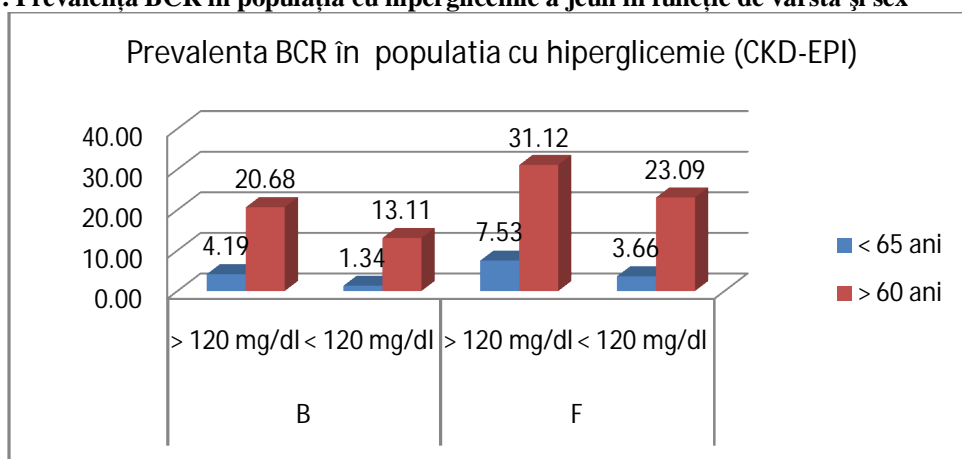
RFG	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	>90	total
> 120 mg/dl	18.18	18.66	17.34	11.72	8.78	18.18
<120 mg/dl	81.82	81.34	82.66	88.28	91.22	81.82

Din analiza datelor de mai sus, rezultă o pondere mai mare a femeilor cu hiperglicemie à jeun și RFG scăzută (21,43% vs. 18,18%) pentru estimarea RFG prin CKD-EPI și

Tabel 4.16. Prevalența BCR în populația cu hiperglicemie à jeun în funcție de vârstă și sex (CKD-EPI)

	Glicemie	< 65 ani	> 60 ani
B	> 120 mg/dl	4.19	20.68
	< 120 mg/dl	1.34	13.11
F	> 120 mg/dl	7.53	31.12
	< 120 mg/dl	3.66	23.09

Grafic 4.7. Prevalența BCR în populația cu hiperglicemie à jeun în funcție de vârstă și sex



Tabel 4.17. Ponderea femeilor sub 65 de ani, cu hipertrigliceridemie în funcție de RFG (CKD-EPI)

RFG ml/min/1,73m ²	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	>90	total
≥400 mg/dl	7.14	0.90	1.61	1.45	0.85	1.15
250-399 mg/dl	7.14	16.22	9.02	5.76	3.82	4.94
<250 mg/dl	85.71	82.88	89.36	92.79	95.34	93.91

Tabel 4.18. Ponderea bărbaților sub 65 de ani, cu hipertrigliceridemie în funcție de RFG (CKD-EPI)

RFG ml/min/1,73m ²	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	>90	total
≥400 mg/dl	16.67	6.67	5.83	4.39	2.76	16.67
250-399 mg/dl	16.67	13.33	12.50	10.48	6.43	16.67
<250 mg/dl	66.67	80.00	81.67	85.13	90.80	66.67

Tabel 4.19. Ponderea bărbaților peste 65 de ani cu hipertrigliceridemie în funcție de RFG (CKD-EPI)

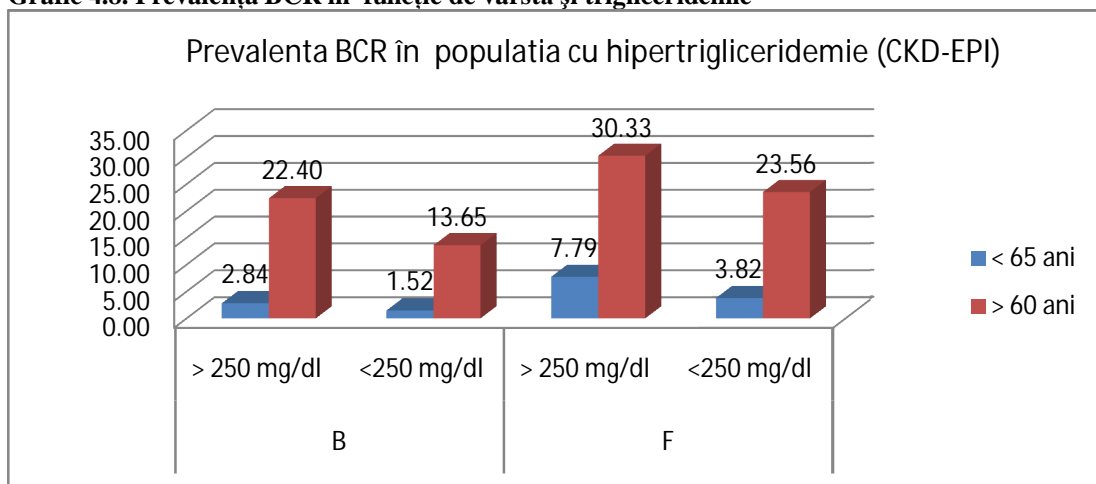
RFG ml/min/1,73m ²	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	>90	total
≥400 mg/dl	0.00	1.06	1.49	0.91	0.57	16.67
250-399 mg/dl	0.00	6.69	5.78	3.55	2.57	16.67
<250 mg/dl	100.00	92.25	92.74	95.53	96.87	66.67

Tabel 4. 20. Prevalența BCR în funcție de vârstă și trigliceridemie

	Trigliceride	< 65 ani	> 60 ani
B	> 250 mg/dl	2.84	22.40
	<250 mg/dl	1.52	13.65

F	> 250 mg/dl	7.79	30.33
	<250 mg/dl	3.82	23.56

Grafic 4.8. Prevalența BCR în funcție de vârstă și trigliceridemie



Tabel 4.21. Ponderea femeilor sub 65 de ani, cu hipercolesterolemie în funcție de RFG (CKD-EPI)

RFG ml/min/1,73 m ²	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	>90	total
>350 mg/dl	0.00	5.50	1.92	0.93	0.60	0.00
250-349 mg/dl	21.43	22.94	27.06	23.57	14.51	21.43
<250 mg/dl	78.57	71.56	71.02	75.50	84.88	78.57

Tabel 4.22. Ponderea femeilor peste 65 de ani cu hipercolesterolemie, în funcție de RFG (CKD-EPI)

RFG ml/min/1,73 m ²	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	>90	total
>350 mg/dl	0.00	1.85	1.00	0.98	0.71	0.00
250-349 mg/dl	23.08	23.71	24.65	24.93	20.47	21.43
<250 mg/dl	76.92	74.44	74.35	74.09	78.81	78.57

Tabel 4.23. Ponderea bărbaților sub 65 de ani, cu hipercolesterolemie, în funcție de RFG (CKD-EPI)

RFG ml/min/1,73 m ²	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	>90	total
>350 mg/dl	0.00	0.00	0.56	0.78	0.38	0.51
250-349 mg/dl	16.67	14.63	22.01	20.86	14.58	16.73
<250 mg/dl	83.33	85.37	77.44	78.36	85.04	82.75

Tabel 4.24. Ponderea bărbaților peste 65 de ani cu hipercolesterolemie, în funcție de RFG (CKD-EPI)

RFG ml/min/1,73 m ²	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	>90	total
>350 mg/dl	0.00	0.72	0.17	0.41	0.00	0.37
250-349 mg/dl	18.18	15.05	17.11	14.47	16.67	14.22
<250 mg/dl	81.82	84.23	82.73	85.13	83.33	85.40

Tabel 4.25. Ponderea femeilor sub 65 ani cu hipercolesterolemie, în funcție de RFG (MDRD)

RFG	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	≥90
≥ 350	0.00	5.29	1.39	0.87	0.54
250 - 349	21.43	23.53	26.27	20.90	13.13
< 250	78.57	71.18	72.34	78.23	86.33

Tabel 4.26. Ponderea femeilor peste 65 ani cu hipercolesterolemie, în funcție de RFG (MDRD)

RFG	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	≥90
≥ 350	0.00	1.94	0.98	1.09	0.53
250 - 349	25.00	23.91	24.80	25.24	19.56
< 250	75.00	74.15	74.23	73.67	79.91

Tabel 4.27. Ponderea bărbaților sub 65 ani cu hipercolesterolemie în funcție de RFG (MDRD)

RFG	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	≥90
≥ 350 mg/dl	0.00	0.00	0.74	0.66	0.34
250 - 349mg/dl	16.67	21.05	21.03	19.81	13.12
< 250 mg/dl	83.33	78.95	78.24	79.54	86.54

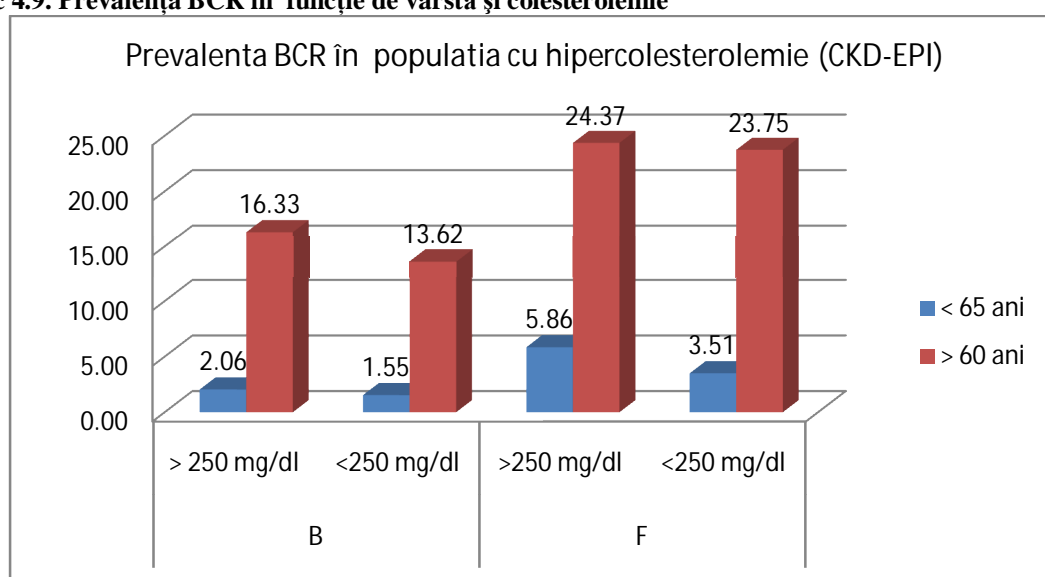
Tabel 4.28. Ponderea bărbaților peste 65 ani cu hipercolesterolemie în funcție de RFG (MDRD)

RFG	< 15	15 - 44.9	45 - 59.9	60 - 89.9	≥90
≥350	0.00	0.83	0.24	0.45	0.25
250 - 349	18.18	15.00	17.43	14.86	11.73
< 250	81.82	84.17	82.33	84.69	88.02

Tabel 4.29. Prevalența BCR în funcție de vârstă și colesterolemie

	Colesterol	< 65 ani	> 60 ani
B	> 250 mg/dl	2.06	16.33
	<250 mg/dl	1.55	13.62
F	>250 mg/dl	5.86	24.37
	<250 mg/dl	3.51	23.75

Grafic 4.9. Prevalența BCR în funcție de vârstă și colesterolemie



4.4. Discuții

Studiul nostru este primul studiu de screening BCR din România și unul dintre cele mai mari realizate vreodată în Europa.

În Europa, au fost realizate în ultimele decenii mai multe programe de screening pentru BCR, cele mai multe dintre ele în țările occidentale. În 2010, dintre cele 27 de state membre ale Uniunii Europene, numai în 12 țări au fost realizate anchete naționale privind prevalența BCR la adulți.(223). Criteriile pentru diagnosticul de BCR în aceste anchete au variat de la o valoare a creatininei serice, peste o anumită limită, (cel mai frecvent > 150 micromol/l) la eRFG <60 ml/min/1.73 m² și prezența microalbuminuriei (19). Potrivit K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) definiția și clasificarea BCR (240), după eRFG <60 ml/min/1.73 m² permit doar detectarea stadiilor 3, 4, și 5 BCR. Diagnosticul de etapele 1 și 2 necesită dovezi de leziuni renale, cum ar fi anomalii urinare asimptomatice și, în special, proteinuria. Cu toate acestea, în 2008, De Jong et al (223) au găsit doar trei studii de screening publicate care au măsurat atât proteinuria, cât și eRFG: Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND), efectuat în Țările de Jos în 1997 (92), North Trøndelag Health Study (HUNT), în Norvegia, 1995 (193), și Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España (EPIRCE), în Spania, 2004 (87). Dintre aceste trei studii, numai HUNT a inclus un eșantion mare (n = 65.181), pe când celelalte două au fost

considerabil mai mici ($n = 3432$ în PREVEND și $n = 237$ în EPIRCE). Prin urmare, cu 85679 de participanți, studiul nostru este unul dintre cele mai mari de acest gen realizat vreodată în Europa, comparabil cu HUNT, studiul norvegian și primul de această mărime într-o țară din Europa de Est.

Rezultatele PREVEND, HUNT și EPIRCE au arătat că prevalența de BCR este comparabilă în cele trei țări europene, variind între 5.1-7.0%, pentru etapele 1 și 2 combinate, între 4.5-5.3% pentru etapa 3 și mult mai mici pentru stadiul 4, de la 0.1 la 0.4%. Aceste cifre sunt similare cu cele raportate de NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) în Statele Unite, care au arătat că 6,3% din populația generală este în stadiul 1 sau 2 a BCR, 4,3%, în stadiu 3a, 0,2% în stadiul 4 și 0,2% în stadiul 5 (155). Conform studiilor în care a fost considerată doar eRFG, prevalența stadiilor 3-5 e similară cu cea din țările europene, variind de la 3,57% (Norvegia) la 7,2% (Germania) la bărbați, și de la 6,2% (Italia) la 10,2% (Islanda) la femei. Prevalența mai mare a BCR la femei este în contradicție cu statisticile IRST, în care bărbații sunt mai afectați decât femeile. Această diferență poate fi explicată prin faptul că RFG a fost estimată prin formula modMDRD4, care dă valori mai mici la femei decât la bărbați (159). Studiul nostru a arătat o prevalență ușor mai mică de BCR în România, în comparație cu alte state europene (159) și țări non-europene (3-9), respectiv 5,23% după estimarea RFG prin CKD-EPI și 6,43% după estimarea cu formula modMDRD.

Folosind pentru estimarea prevalenței BCR formula modMDRD4, față de estimarea prin formula CKD-EPI, am constatat că prima metoda tinde să subestimeze această prevalență, în comparație cu cea de a doua, pentru valori ale RFG sub $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ și să supraestimeze pentru valori mai mari. Formula modMDRD4, publicată pentru prima dată în 1999 (28) și simplificată mai târziu (188), este, în prezent, cea mai utilizată metodă de estimare a RFG. Fiind dezvoltată la pacienții cu BCR, această formulă dă rezultate de încredere la persoanele cu RFG $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, precum și la vârstnici, dar tinde să subestimeze RFG la cei cu funcție renală normală sau aproape de normal (26-29). Mai recent, formula CKD-EPI, publicată în 2009 (220), a fost dezvoltată pe ambele categorii populaționale, cu BCR și fără BCR, și a demonstrat o mai mare precizie decât modMDRD4 în mai multe studii (71, 48, 20). Un screening, efectuat în Belgia, a arătat că prevalența de BCR, etapa 3 a fost semnificativ mai mare cu modMDRD4 decât cu CKD-EPI (11% vs 8%). Comparând cele două ecuații în studiul populațional Atherosclerosis Research în Communities (ARIC), într-o cohortă dintr-o comunitate de afro-americieni și albi, în vârstă de 45-64 ani, Matsushita et al. a constatat că 43,5% din participanți erau în stadiul 3a al BCR (eRFG - $59-45 \text{ mL/min/1.73m}^2$), după formula modMDRD4 (180). În studiul nostru, prevalența calculată prin modMDRD4 a fost mai mare cu 43,10% pentru 3a, cu 12,79% pentru stadiul 3b și cu 1,29% și, respectiv, 1,89% pentru stadiile 4 și 5.

Din analiza făcută asupra estimărilor prin cele două formule se confirmă faptul că prin modMDRD se obțin valori mai mari ale prevalenței pentru RFG mai mici și prevalențe mai mici pentru valori ale RFG mai mari de $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

În cele din urmă, s-a constatat că pacienții cu BCR au fost semnificativ mai mulți în grupul vârstnicilor (71.0 vs. 53.7 ani) care au avut o scădere semnificativă a Hb, colesterol total și TGP, iar creatinina serică și glicemia semnificativ mai mari, în comparație cu persoanele fără BCR, vârsta avansată fiind un factor de risc binecunoscut pentru BCR (81, 51).

Acest lucru este, în general, considerat a fi o relație bidirecțională, cu rezistență la insulină ca element fiziopatologic comun (38-41). Am constatat că populația cu BCR, din lotul nostru, avea, într-adevăr, glicemia à jeun crescută (106 mg/dl), conform definiției Asociației Americane de Diabet (50). Cu toate acestea, în lipsa datelor privind indicele de masă corporală, tensiune arterială și colesterol HDL, este imposibil pentru noi să spunem dacă este vorba despre un sindrom metabolic adevărat.

Pe de altă parte, scăderea mică, dar semnificativă, a valorilor colesterolului total la pacienții cu BCR, este probabil expresia unei pierderi incipiente de proteine, care este o altă complicație foarte comună a acestei boli cu multiple fațete (89, 22).

Din păcate, studiul nostru a avut mai multe limitări, care trebuie discutate.

În primul rând, din cauza diferențelor mari între metodele de dozare a S-Cr. și a unor deficiențe în sistemul de raportare, nu am putut colecta date de la toți participanții din cadrul PNESS, fapt ce ar fi crescut foarte mult semnificația rezultatelor noastre.

În al doilea rând, populația noastră a fost selectată în vederea recomandării dozării creatininei serice și, ca urmare, aceasta nu s-a efectuat la toți participanții, ci numai celor considerați de către medicii de familie a fi „la risc” de BCR. Mai mult decât atât, interpretarea criteriilor modelului clinic de risc lasă loc de subiectivism, fiecare medic interpretând liber încadrarea în criteriile de selecție.

Un alt criteriu care a influențat prevalența estimată prin acest studiu a fost excluderea pacienților cunoscuți anterior ca având boli cronice renale (inclusiv diabet, boli cardiovasculare și altele) în cazul în care acestea au fost deja investigate în perioada martie-mai 2007, înainte de începerea programului. Prin urmare, un număr de pacienți s-au pierdut și prevalența reală a BCR în populația generală, probabil, a fost subestimată în studiul nostru.

În concluzie, în ciuda limitelor sale, studiul nostru este unul dintre cele mai mari raportate vreodată la nivel mondial, privind prevalența a BCR, primul în România și unul dintre foarte puținele de acest gen din Europa. Studiul a aratat că prevalența BCR în țara noastră, folosind formula CKD-EPI, este de aproximativ 7%, fiind ușor mai scăzută decât în alte țări, deși acest lucru ar putea fi subestimat din cauza selecției participanților. Persoanele cu BCR sunt, în cea mai mare parte, persoane vârstnice la care s-a identificat o creștere a glicemiei à jeun, constatare care ar trebui să atragă atenția asupra riscului cardiovascular crescut asociat BCR.

4.5. Concluzii

- 1) Studiul este printre cele mai mari raportate vreodată, la nivel mondial, privind prevalența BCR, primul în România și unul dintre foarte puținele de acest gen din Europa.
- 2) Studiul a aratat că prevalența BCR în țara noastră în populația generală este de 4,79% după estimarea prin formula CKD-EPI și de 6,76% după estimarea prin formula modMDRD. Raportată la populația cu risc, estimat pe baza unui model clinic, prevalența este de 8,38% după estimarea RFG prin formula CKD-EPI și de 11,47% după estimarea prin formula modMDRD. Valorile estimate, sunt mai scăzute decât în alte studii posibil din cauza modului de selecție a eșantionului cu risc, de către medicii de familie pe baza unor criterii clinice a căror respectare lasă loc la subiectivism.
- 3) Diferențe de prevalență, în estimările prin cele două formule, modMDRD4 și CKD-EPI, sunt mai importante pentru stadiile timpurii ale BCR. Prevalența calculată prin modMDRD4 a fost mai mare cu 43,10% pentru 3a, cu 12,79% pentru stadiul 3b și cu 1,29% și, respectiv, 1,89% pentru stadiile 4 și 5. Supraestimările sunt mai importante la femeii (48,05%), față de bărbați (29,71%), în stadiu 3 și se reduc pentru nivelele inferioare ale RFG.
- 4) Ponderea cazurilor cu proteinurie este 12,27%, iar asocierea cu RFG sub 60 ml/min/1,73 m² se face în proporție de 0,92% pentru modMDRD și de 0,63% pentru CKD-EPI. Frecvența mare a cazurilor cu proteinurie se întâlnește în intervalul RFG peste 60 ml/min/m². Pentru intervalul 60-90ml/min/1,73m² frecvența este 4,02 pentru estimarea RFG cu formula CKD-EPI și 5,37%. Pentru formula MDRD. Limitarea măsurilor de nefroprotecție la cazurile cu RFG scăzut și proteinurie ar exclude multe cazuri cu RFG scăzut și fără proteinurie, dar au un potențial de progresie spre IRCT crescut.

- 5) Hiperglicemia à jeun este un factor de risc pentru BCR, alături de vârstă și sexul feminin. Frecvența cazurilor cu BCR în populația feminină, peste 65 de ani, cu hiperglicemie a fost de 32,12% vs. populația masculină din aceeași categorie.
- 6) Hipertirgliceridemia este, de asemenea, un factor de risc pentru BCR. Afirmatia este susținută de frecvența de 30,33 a BCR în populația feminină, peste 65 de ani, cu hipertrigliceridemie vs. populația masculină cu aceleași caracteristici.
- 7) Frecvența hipercolesterolemiei menține același profil al BCR în populația cu această tulburare metabolică. Ponderea femeilor cu BCR în populația cu hipercolesterolemie este de 24,37% vs. 16,33% în populația masculină comparabilă.
- 8) În sinteză, atât tulburările metabolice, cât și cele ale metabolismului lipidic sunt factori de risc pentru BCR. Prevalența BCR în populația cu aceste tulburări metabolice este de 27,3%, în timp ce în populația studiată este de maximum 11,47%, după estimarea RFG prin formula modMDRD.

CAPITOLUL 5. Contribuții privind valoarea predictivă a RFG pentru riscul de mortalitate prin boli cardiovasculare și afectare renală

5.1. Introducere

Definirea și clasificarea K/DOQI BCR sunt acceptate pe scară largă în practica clinică și dețin caracter de autoritate în studiile epidemiologice la nivel mondial. Cu toate acestea, clasificarea respectivă face obiectul unor examinări riguroase din partea cercetătorilor, factorilor de decizie și chiar din partea membrilor grupului inițial de implementare a K/DOQI. Diferențele în rata prevalenței diverselor faze ale BCR conduc la întrebări cheie în ceea ce privește identificarea factorilor de risc asociați progresiei BCR către stadiul final. Una dintre considerațiile principale este ilustrată de prevalența fazei 3 a BCR care este de 10 sau chiar de 20 de ori mai mare decât stadiile 4 și 5, la momentul actual.

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă cea mai importantă cauză de mortalitate și morbiditate la pacienții cu IRC aflați în tratament de supleere renală. Multiple studii au sugerat că o disfuncție renală ușoară spre moderată se asociază, de asemenea, cu creșterea riscului de deces de cauza cardiovasculară (220, 76). Aceste studii au o importanță particulară pentru internist și cardiolog care trebuie întotdeauna să ia în considerare prezența chiar a unei modificări minime a funcției renale și să încadreze pacienții într-un anumit stadiu de BCR prin estimarea RFG. Pe de altă parte, nefrologul trebuie să aibă în vedere faptul că pacienții cu BCR au un risc înalt de BCV și trebuie să evalueze, astfel, factorii de risc (HTA, dislipidemia, fumatul).

Pe de altă parte, progresia BCR și rata progresiei BCR prin agravarea leziunilor renale, având drept rezultat final declinul funcției de excreție renală ce necesită introducerea în TSFR, constituie o problemă majoră prin costurile pe care le induce.

Aceste estimări ale prevalenței nu sunt mai mari decât pentru alte boli cronice ce afectează mai ales vârstnicii din Statele Unite. Ele duc la un risc crescând de mortalitate generată de afecțiuni cardiovasculare, precum hipertensiune (33,3%, 73,6 milioane), diabet (10,6%, 23,4 milioane) și boli cronice cardiovasculare (36,3%, 80 milioane).

Prevalența crescândă, rezultatele slabe și costurile ridicate ale BCR au dus la recunoașterea sa ca amenințare publică pentru sănătate. De la o afecțiune care amenința viața câtorva oameni care au nevoie de tratament prin dializă sau transplant, BCR trebuie privită ca o afecțiune comună, țintă a prevenției, a detectării timpurii și a managementului, atât de către medicii non-nefrologi, cât și de instituțiile de sănătate publică. Cu toate acestea, date fiind implicațiile largi, acum au apărut preocupări pentru definirea și clasificarea BCR.

5.2. Material și metodă

Am utilizat datele de prevalență obținute din studiul PNESS și am urmărit consecințele progresiei BCR, respectiv mortalitatea prin boli cardiovasculare în fiecare stadiu al BCR și

agravarea afectării renale. S-au realizat 2 clasificări, una utilizând numai valorile RFG și una asociind la RFG și prezența proteinuriei.

RFG a fost calculată folosind formula CKD-EPI, considerată ca reflectând mai fidel funcția de excreție renală, dar și prin MDRD4 pentru comparație.

Pentru a aprecia valoarea predictivă a RFG, am constituit 2 loturi, cuprinzând persoanele în evoluția cărora, în perioada monitorizată, a avut loc unul din evenimentele care exprimă progresia BCR, respectiv, manifestarea clinică a unei boli renale cronice cu potențial evolutiv și decese prin boli cardiovasculare. Pentru morbiditatea prin boli renale cronice au fost luați în calcul pacienții care au solicitat consultații nefrologice și care au fost diagnosticați cu următoarele coduri de boală: E10.2, E11.2, E13.2, E14.2, I12, I13, I15.1, N00-N07, N10-N21, N23, N25-N28, N39.1, N39.2, Q60, Q61, Q62, Q63. La aceștia, s-a adăugat un sublot cuprinzând pacienții introduși în program de dializă (Tabel 5.3). Pentru alt efect al progresiei BCR, au fost analizate decesele generale (Tabel 5.5.) cu un sublot constituit din persoanele decedate prin boli cardiovasculare (Tabel 5.7).

Pentru calculul mortalității în lotul studiat, pentru fiecare stadiu al BCR am utilizat datele de la Centrul Național pentru Organizarea și Asigurarea Sistemului Informațional și Informatic în Domeniul Sănătății (CNOASIIDS). Pentru a estima impactul progresiei BCR pentru fiecare stadiu, am utilizat datele privind pacienții din lotul studiat care s-au prezentat pentru o boală renală cronică și pentru introducerea în program de dializă la Spitalul Clinic „C. I. Parhon”, singurul centru de nefrologie din județul Iași.

Datele au fost prelucrate cu ajutorul programului SPSS. Pentru subploturile rezultate au fost realizate teste de corelație statistică între diferite variabile biochimice și de morbiditate. Între intervalele de clearance peste 90 vs. 60-90 vs. sub 60 și respectiv peste 90 vs. 60-90 vs. 45-60 vs. sub 45 s-a făcut comparația statistică ANOVA (post-hoc Games-Howell). Pentru estimarea supraviețuirii, am utilizat metoda Cox Regression.

5.3. Rezultate și discuții

Datele descriptive și de morbiditate sunt prezentate în tabelele și graficele care urmează.

Analiza morbidității prin boli renale cronice, manifeste clinic, arată că 1,58% dintre pacienții cu suspiciune clinică de boală renală au prezentat manifestări care au necesitat prezentarea la nefrolog. Ponderea mai mare a fost pentru persoanele peste 65 de ani și pentru femei, respectiv 2,04% pentru bărbați peste 65 de ani și 3,09% pentru femei peste 65 de ani. (Tabelul 5.1.) De asemenea, observăm valori mai mari pentru estimările prin CKD-EPI, decât prin modMDRD, (Tabelul 5.2.) unde, pentru bărbați, am obținut 1,92%, iar pentru femei 2,94% ($p < 0,5$). Putem aprecia că estimarea RFG prin CKD-EPI este mai fidelă decât estimarea prin formula modMDRD, având un grad de predictivitate crescut.

Tabelul 5.1. Ponderea cazurilor care au solicitat consult nefrologic în perioada monitorizată, în cele 6 grupe ale RFG analizate. (CKD-EPI)

RFG	Cazuri prezentate la nefrolog			
	Bărbați		Femei	
	≤65	>65	≤65	>65
[0-15]	66.67%	91.67%	100.00%	87.50%
(15-30]	25.00%	40.82%	88.24%	38.95%
(30-45]	38.10%	17.25%	22.69%	11.72%
(45-60]	6.82%	3.40%	3.99%	4.78%
(60-90]	1.18%	1.25%	1.04%	1.79%
>90	0.48%	0.65%	0.99%	1.16%
Total	0.90%	2.04%	1.30%	3.09%

Din grafice, se remarcă ușor că ponderea prezentării la nefrolog este invers proporțională cu creșterea RFG, aproape 100% dintre pacienții depistați în stadiul 5 al BCR s-au prezentat la nefrolog și au fost incluși în program de dializă.

Am analizat, în continuare, evoluția cazurilor spre stadiile 4 și 5 ale BCR, datele fiind prezentate în tabelele 5.5 – 5.9. Din cele 85.676 de cazuri evaluate ca fiind la risc pe baza criteriilor clinice, 1360 (1,59%) au prezentat manifestări care au impus prezentarea la medicul nefrolog.

Tabelul 5.2. Ponderea cazurilor care au solicitat consult nefrologic în perioada monitorizată, în cele 6 grupe ale RFG analizate. (MDRD)

RFG	Cazuri prezentate la nefrolog			
	Bărbați		Femei	
	≤65	>65	≤65	>65
[0-15]	66.67%	100.00%	100.00%	106.25%
(15-30]	37.50%	46.51%	68.00%	40.66%
(30-45]	35.85%	21.10%	16.29%	10.79%
(45-60]	3.99%	3.29%	1.77%	4.22%
(60-90]	0.77%	1.24%	0.76%	1.73%
>90	0.67%	0.46%	1.74%	1.02%
Total	0.92%	1.92%	1.33%	2.94%

Dintre aceștia, 22 (1,62%) au intrat în programul de dializă (Tabelul 5.9), deși ponderea cea mai mare a cazurilor dializate se află în categoria pacienților cu RFG sub 60 ml/min/1,73m² (72,72%). Atrage atenția faptul că se regăsesc în dializă și 2 pacienți care, la intrarea în studiu, aveau RFG peste 90 ml/min/1,73 m². Neavând date suplimentare, putem presupune că, la data intrării în studiu, aceștia se aflau în stadiul 1 al BCR cu hiperfiltrare glomerulară și o afecțiune de bază cu o rată de progresie mare. De asemenea, putem vorbi chiar despre o eroare de dozare a creatininei.

Tabel 5.3. Distribuția procentuală a pacienților intrați în dializă, în funcție de RFG determinată la intrarea în studiu (CKD-EPI)

	<15 ml	15-29,99	30-44,99	45-59,99	60-89,99	>90
B>65 ani	9%	9%	5%	0%	5%	0%
F<65 ani	9%	0%	9%	0%	5%	9%
Total B	18%	9%	14%	0%	9%	9%
F>65 ani	0%	5%	0%	0%	0%	0%
F<65 ani	9%	9%	9%	0%	9%	0%
Total F	9%	14%	9%	0%	9%	0%
Total general	27%	23%	23%	0%	18%	9%

Tabelul 5.4. Analiza globală a cazurilor care au prezentat agravarea bolii renale în intervalul monitorizat

RFG	Cazuri investigate	Cazuri prezentate la nefrolog	Ponderea cazurilor prezentate la nefrolog din totalul cazurilor investigate	Cazuri introduse în dializa	Ponderea cazurilor dializate din totalul cazurilor consultate
<15	56	49	87.50%	6	12.24%
15-29,99	169	74	43.79%	5	6.76%
30-44,99	1167	175	15.00%	5	2.86%
45-59,99	5869	261	4.45%	0	0.00%
60-90	40257	516	1.28%	4	0.78%
>90	38158	285	0.75%	2	0.70%
Total	85676	1360	1.59%	22	1.62%

Am efectuat această analiză în comparație cu mortalitatea generală în lotul studiat. Din totalul cazurilor intrate în studiu (prezentând factori de risc, determinabili clinic, pentru BCR), au decedat 890 (1,04%), din care, prin boli cardiovasculare, 431, 0,08% din populația cu risc (Tabelul 5.4) sau 48,43% din totalul deceselor (Tabelul 5.5). Rezultatele obținute arată o

pondere mare a mortalității prin boli cardiovasculare la RFG > 60 ml/min/1,73m². În schimb, letalitatea prin boli cardiovasculare nu pare să difere semnificativ pentru diferitele intervale ale RFG. Vârsta peste 65 de ani și sexul bărbătesc au înregistrat valorile cele mai mari de mortalitate generală și letalitate prin boli cardiovasculare. Nu am constatat diferențe semnificative între estimările prin cele două formule de calcul.

Tabelul 5.5. Mortalitatea generală în populația cu risc (CKD-EPI)

SEX	Vârsta	< 15	15 -29,99	30 - 44,99	45 - 59,99	60 - 89,99	> 90	Total
F	> 65ani	0.00%	0.05%	0.18%	0.46%	0.70%	0.74%	2.00%
	< 65ani	0.00%	0.01%	0.01%	0.01%	0.11%	0.08%	0.21%
Total F		0.00%	0.02%	0.06%	0.16%	0.31%	0.30%	0.81%
B	> 65ani	0.02%	0.04%	0.13%	0.35%	1.95%	0.41%	2.90%
	< 65ani	0.00%	0.00%	0.00%	0.02%	0.19%	0.44%	0.65%
Total B		0.01%	0.01%	0.04%	0.12%	0.73%	0.43%	1.34%
Total	>65 ani	0.01%	0.05%	0.16%	0.41%	1.22%	0.60%	2.37%
	<65 ani	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.15%	0.24%	0.41%
Total general		0.00%	%	0.05%	0.14%	0.49%	0.36%	1.04%

Tabelul 5.6. Mortalitatea generală în populația cu risc (MDRD)

SEX	Vârsta	< 15	15 - 29,99	30 - 44,99	45 - 59,99	60 - 89,99	> 90	Total
F	> 65ani	0.05%	0.12%	0.12%	0.42%	1.03%	0.38%	2.00%
	< 65ani	0.01%	0.00%	0.00%	0.02%	0.12%	0.07%	0.21%
Total F		0.02%	0.04%	0.04%	0.15%	0.42%	0.17%	0.81%
B	> 65ani	0.02%	0.11%	0.11%	0.27%	1.52%	0.96%	2.90%
	< 65ani	0.00%	0.00%	0.00%	0.02%	0.19%	0.44%	0.65%
Total B		0.01%	0.03%	0.03%	0.10%	0.60%	0.60%	1.34%
Total	>65 ani	0.04%	0.12%	0.12%	0.36%	1.23%	0.62%	2.37%
	<65 ani	0.00%	0.00%	0.00%	0.02%	0.15%	0.23%	0.41%
Total general		0.01%	0.04%	0.04%	0.13%	0.50%	0.36%	1.04%

Având în vedere că, în determinarea deceselor prin boli cardiovasculare intervin o serie de factori de risc ce fac dificilă interpretarea datelor, am procedat la o analiză mai detaliată a impactului mai multor factori de risc, pentru a discerne în ce măsură BCR constituie factor de risc pentru mortalitatea prin boli cardiovasculare. Pentru aceasta, am estimat supraviețuirea în funcție de nivelul RFG, comparativ cu intervenția altor factori de risc (prelucrare Cox Regression). Dintre datele colectate în cadrul PNESS, am considerat ca fiind importanți pentru mortalitatea prin boli cardiovasculare următorii factori de risc: vârsta, sexul, colesterolul și hemoglobina.

Tabel 5.7. Mortalitatea prin boli cardiovasculare (CKD-EPI)

SEX	Vârsta	< 15	15-9,99	30-4,99	45-59,99	60-89,99	> 90
F	>65ani	0.00%	0.03%	0.09%	0.32%	0.56%	0.11%
	<65ani	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.04%	0.02%
Total F		0.00%	0.01%	0.03%	0.11%	0.21%	0.05%
B	> 65ani	0.01%	0.03%	0.05%	0.15%	1.01%	0.15%
	< 65ani	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.07%	0.12%
Total B		0.00%	0.01%	0.02%	0.05%	0.36%	0.13%
Total	>65ani	0.00%	0.03%	0.08%	0.25%	0.75%	0.12%
	<65ani	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.05%	0.06%
Total general		0.00%	0.01%	0.02%	0.09%	0.27%	0.08%

Tabel 5.8. Mortalitatea prin boli cardiovasculare (MDRD)

SEX	Vârsta	< 15	15 -29,99	30 - 44,99	45 - 59,99	60 - 89,99
F	> 65ani	0.00%	0.03%	0.06%	0.27%	0.65%
	< 65ani	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.04%
Total F		0.00%	0.01%	0.02%	0.09%	0.24%
B	> 65ani	0.01%	0.01%	0.06%	0.10%	0.74%
	< 65ani	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.07%
Total B		0.00%	0.00%	0.02%	0.03%	0.27%
Total	>65 ani	0.00%	0.02%	0.06%	0.20%	0.69%
	<65 ani	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.05%
Total general		0.00%	0.01%	0.02%	0.07%	0.26%

Pentru a identifica gradul de omogenitate din punct de vedere al predicției riscului mortalității prin boli cardiovasculare, am analizat supraviețuirea pentru mai multe intervale ale RFG, grupate în cinci variante.

Pentru fiecare variată, analiza s-a făcut comparativ între supraviețuirea fără ajustarea cu factorii de risc menționați și după ajustare, mai întâi cu vârsta și sexul și apoi cu colesterolul și hemoglobina. Fără ajustare cu alte variabile, care determină supraviețuirea, remarcăm o aparentă relație directă între aceasta și toate intervalele RFG stabilite după criteriile K/DOQI, pentru clasificarea BCR. *Hazard ratio* este semnificativ statistic pentru toate stadiile analizate. (Grafic 5.1.-5.13.)

Tabel 5.9. Letalitatea prin boli cardiovasculare (CKD-EPI)

SEX	Vârsta	< 15	15 -29,99	30 - 44,99	45 - 59,99	60 - 89,99	> 90
F	> 65	0.00%	62.50%	51.72%	70.27%	79.65%	14.29%
	< 65	0.00%	50.00%	0.00%	50.00%	34.29%	23.08%
Total F		0.00%	60.00%	48.39%	69.23%	68.92%	15.86%
B	> 65	50%	60.00%	40.00%	42.50%	51.79%	36.17%
	<65	0.00%	0.00%	0.00%	50.00%	34.00%	26.32%
Total B		50%	60.00%	40.00%	43.18%	48.54%	29.19%
Total	>65 ani	50%	61.54%	47.73%	60.53%	61.13%	20.48%
	<65 ani	0.00%	50.00%	0.00%	50.00%	34.12%	25.71%
Total general		50%	60.00%	45.65%	59.84%	55.69%	22.88%

Tabel 5.10. Letalitatea prin boli cardiovasculare (MDRD)

SEX	Vârsta	< 15	15-29,99	30-44,99	45-9,99	60 - 89,99	> 90	Total decese prin bcv
F	> 65	0.00%	62.50%	47.37%	64.18%	63.64%	65.57%	63.13%
	< 65	0.00%	50.00%	0.00%	40.00%	31.58%	26.09%	30.43%
Total F		0.00%	60.00%	45.00%	62.50%	57.64%	54.76%	57.33%
B	> 65	50.00%	50.00%	53.85%	35.48%	48.57%	50.00%	48.05%
	< 65	0.00%	0.00%	0.00%	40.00%	34.00%	26.55%	29.17%
Total B		0.00%	50.00%	53.85%	36.11%	45.33%	38.12%	41.72%
Total	> 65 ani	50.00%	60.00%	50.00%	55.10%	55.88%	55.56%	55.44%
	< 65 ani	0.00%	50.00%	0.00%	40.00%	32.95%	26.47%	29.54%
Total general		50,00%	58.33%	48.48%	53.70%	51.17%	42.67%	48.54%

Analiza supraviețuirii, având ca reper limita superioară a filtrării glomerulare, evidențiază o puternică corelație între mortalitate și RFG sub 60 ml/min/1,73 m², Hazard ratio de 1,381 fiind semnificativ statistic (p=0,01)

Diferențele mari de prevalență între stadiul 3 și 4 ridică suspiciunea că este posibil ca acest interval stabilit pentru RFG, între 60 și 30 ml/min/1,73 m² să fie foarte eterogen din punct de vedere al riscului de evoluție spre stadiul terminal sau al riscului de mortalitate

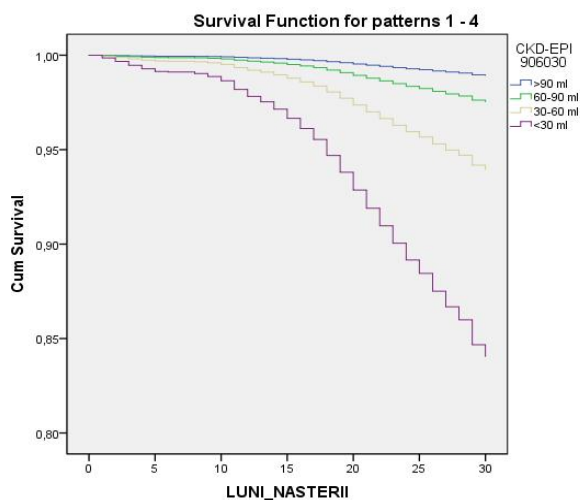
cardiovasculară. Subîmpărțirea acestui stadiu în două substadii 3a și 3b ar putea să îmbunătățească puterea de predicție a clasificării. Pentru a verifica această ipoteză, am estimat supraviețuirea și pentru aceste subgrupe, iar graficul obținut pare să confirme o mai mare omogenitate din punct de vedere al riscului de mortalitate prin boli cardiovasculare, atât pentru substadiul 3b, cât și pentru stadiile timpurii, curbele de supraviețuire agregându-se sugestiv după ajustarea cu toți factorii de risc. În această analiză, Hazard ratio scade de la 10,651 la 1,704, menținându-se semnificativ statistic.

Comparația între Hazard ratio, calculat pentru cele două formule, nu arată diferențe semnificative.

Analiza afectării renale s-a făcut estimând adresabilitatea la nefrolog a cazurilor luate în studiu pentru o afecțiune renală cronică sau o stare patologică cu potențial de progresie spre insuficiență renală, în următorii 3 ani. Rezultatele sunt exprimate grafic (Tabel 5.1, 5.2.)

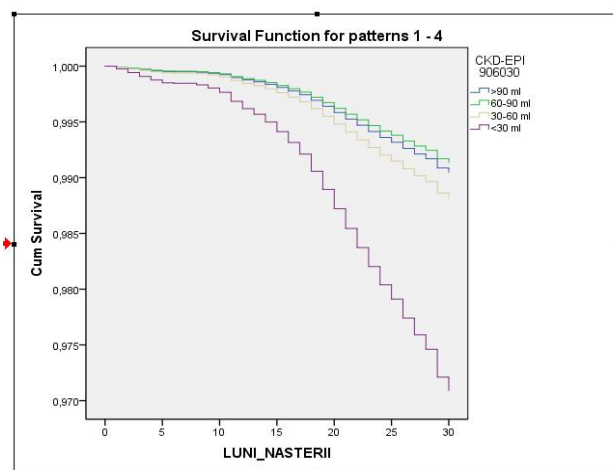
Rezultatele prezentate mai jos, arată că, fără ajustarea cu factorii de risc menționați, orice scădere a RFG sub 90 ml/min determină semnificativ supraviețuirea, așa cum rezultă și din analiza mortalității prezentată mai sus. După ajustările făcute, valoarea de factor de risc independent pentru mortalitatea prin boli cardiovasculare se păstrează numai pentru RFG sub pragul de 60 ml/min/1.73m².

Grafic 5.1. Supraviețuirea, în funcție 4 intervale ale RFG, neajustată cu alți factori de risc (CKD-EPI)



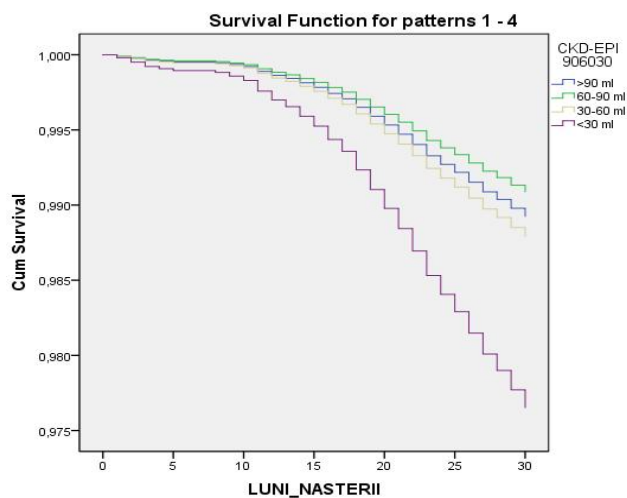
Variables in the Equation									
		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
→ Step 1	CKDEPI_906030			352,966	3	,000			
	CKDEPI_906030(1)	,837	,082	104,343	1	,000	2,309	1,966	2,711
	CKDEPI_906030(2)	1,749	,103	287,823	1	,000	5,750	4,698	7,037
	CKDEPI_906030(3)	2,769	,252	120,779	1	,000	15,949	9,733	26,136

Grafic 5.2 Supraviețuirea în funcție de 4 intervale ale RFG, ajustată cu vârsta și sexul (CKD-EPI)



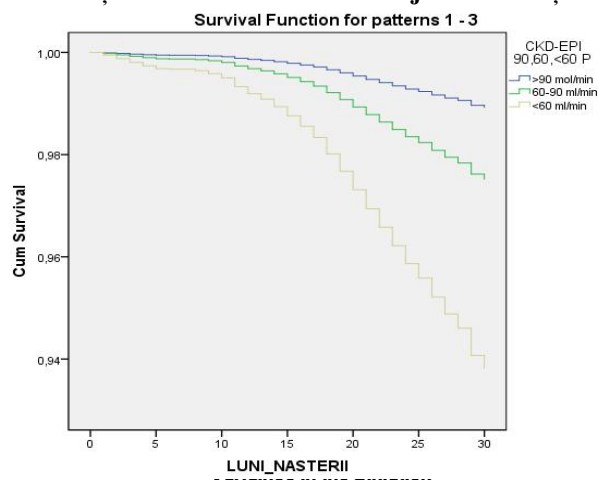
Step 3	CKDEPI_906030			32,825	3	,000			
	CKDEPI_906030(1)	-,095	,089	1,139	1	,286	,909	,763	1,083
	CKDEPI_906030(2)	,221	,118	3,496	1	,062	1,248	,989	1,574
	CKDEPI_906030(3)	1,127	,259	18,895	1	,000	3,085	1,856	5,127
	sex	-,595	,069	75,449	1	,000	,551	,482	,631
	varsta	,084	,003	607,106	1	,000	1,087	1,080	1,094

Grafic 5.3. Supraviețuirea, în funcție de 4 intervale ale RFG, ajustată cu valorile colesterolului și a hemoglobinei (CKD-EPI).



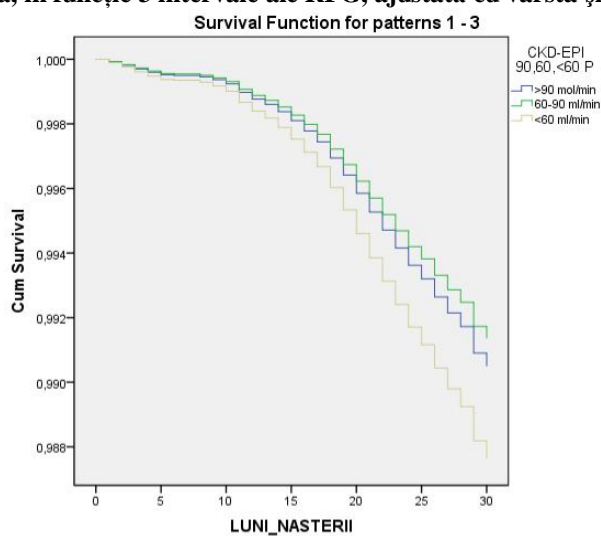
Step 5	CKDEPI_906030			14,744	3	,002			
	CKDEPI_906030(1)	-,164	,107	2,338	1	,126	,848	,687	1,047
	CKDEPI_906030(2)	,119	,143	,687	1	,407	1,126	,851	1,490
	CKDEPI_906030(3)	,786	,354	4,927	1	,026	2,196	1,096	4,397
	sex	-,558	,081	47,843	1	,000	,572	,488	,670
	varsta	,081	,004	443,684	1	,000	1,085	1,076	1,093
	COL	-,002	,001	3,986	1	,046	,998	,997	1,000
	HGB	-,066	,027	6,050	1	,014	,937	,889	,987

Grafic 5.4. Supraviețuirea, în funcție 3 intervale ale RFG, neajustată cu alți factori de risc (CKD-EPI)



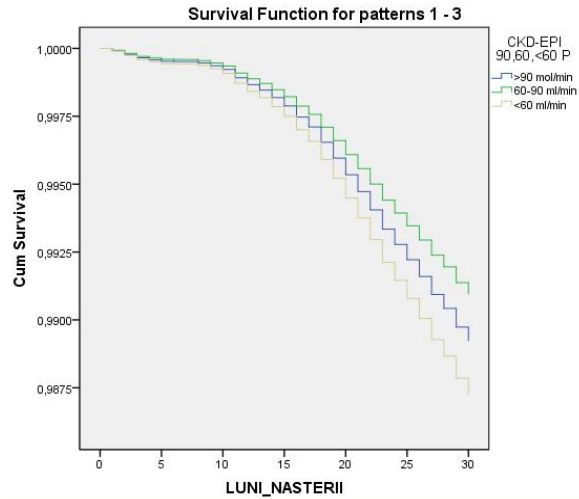
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Step 1 CKD_EPI_Std12sub60_P			311,745	2	,000			
CKD_EPI_Std12sub60_P (1)	,839	,082	104,577	1	,000	2,315	1,971	2,719
CKD_EPI_Std12sub60_P (2)	1,770	,100	311,712	1	,000	5,868	4,822	7,142

Grafic 5.5. Supraviețuirea, în funcție 3 intervale ale RFG, ajustată cu vârsta și sexul (CKD-EPI)



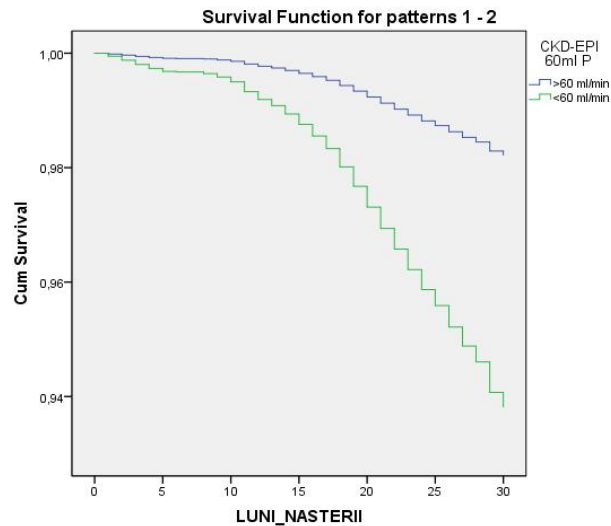
Step 3 CKD_EPI_Std12sub60_P			16,466	2	,000			
CKD_EPI_Std12sub60_P (1)	-,096	,090	1,140	1	,286	,909	,762	1,083
CKD_EPI_Std12sub60_P (2)	,263	,116	5,169	1	,023	1,301	1,037	1,631
sex	-,598	,069	76,033	1	,000	,550	,481	,629
varsta	,084	,003	612,670	1	,000	1,088	1,080	1,095

Grafic 5.6. Supraviețuirea, în funcție 3 intervale ale RFG, ajustată cu colesterolul și hemoglobina (CKD-EPI)



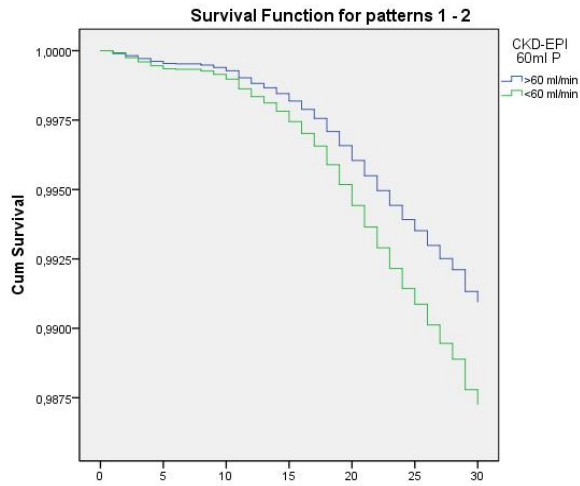
Step 5	CKD_EPI_Std12sub60_P			13,078	2	,001			
	CKD_EPI_Std12sub60_P (1)	-,175	,104	2,852	1	,091	,840	,685	1,028
	CKD_EPI_Std12sub60_P (2)	,169	,135	1,573	1	,210	1,184	,909	1,543
	sex	-,594	,078	57,376	1	,000	,552	,474	,644
	varsta	,080	,004	465,178	1	,000	1,084	1,076	1,092
	COL	-,002	,001	4,224	1	,040	,998	,997	1,000
	HGB	-,070	,026	7,220	1	,007	,933	,887	,981

Grafic 5.7. Supraviețuirea, în funcție de 2 intervale ale RFG, neajustată cu alți factori de risc (CKD-EPI)



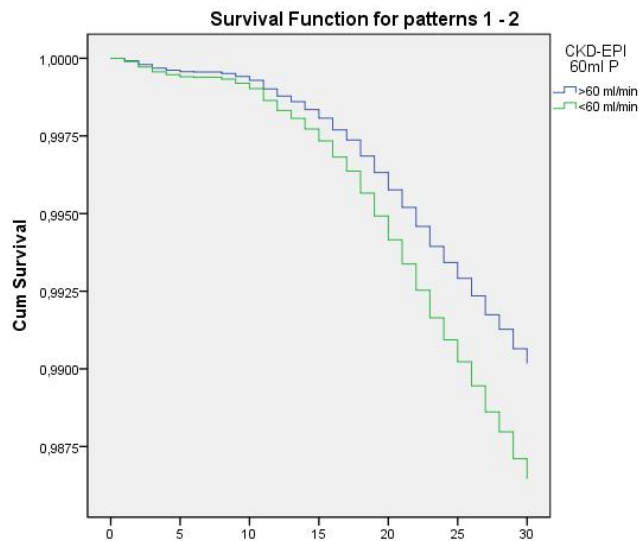
Variables in the Equation									
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)		
							Lower	Upper	
Step 1	CKDEPI_60ml_P	1,266	,082	236,460	1	,000	3,545	3,017	4,166

Grafic 5.8. Supraviețuirea, în funcție de 2 intervale ale RFG, ajustată cu vârsta și sexul (CKD-EPI)



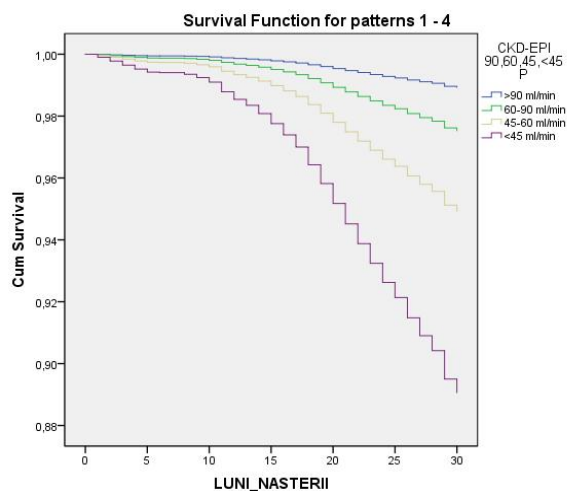
		LUNI_NASTERII							
Step 3	CKDEPI_60ml_P	,344	,088	15,418	1	,000	1,410	1,188	1,674
	sex	-,603	,068	78,039	1	,000	,547	,478	,625
	varsta	,082	,003	702,207	1	,000	1,086	1,079	1,093

Grafic 5.9. Supraviețuirea, în funcție de 2 intervale ale RFG, ajustată cu vârsta, sexul, colesterolul și hemoglobina (CKD-EPI)



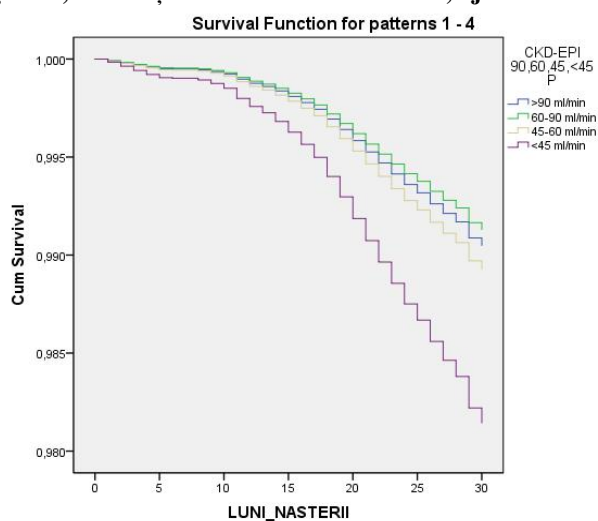
		LUNI_NASTERII							
Step 5	CKDEPI_60ml_P	,323	,100	10,375	1	,001	1,381	1,135	1,680
	sex	-,600	,078	58,766	1	,000	,549	,471	,640
	varsta	,078	,003	520,324	1	,000	1,081	1,074	1,088
	COL	-,002	,001	5,013	1	,025	,998	,997	1,000
	HGB	-,064	,026	6,186	1	,013	,938	,892	,987

Grafic 5.10. Supraviețuirea, în funcție de 4 intervale ale RFG, neajustată cu alți factori de risc (CKD-EPI)



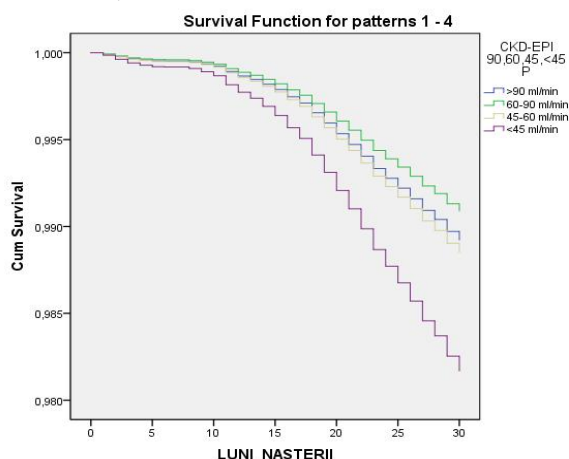
		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	CKDEPI			360,768	3	,000			
	CKDEPI (1)	,839	,082	104,577	1	,000	2,315	1,971	2,719
	CKDEPI (2)	1,569	,113	193,751	1	,000	4,800	3,848	5,986
	CKDEPI (3)	2,366	,144	268,680	1	,000	10,651	8,027	14,133

Grafic 5.11. Supraviețuirea, în funcție de 4 intervale ale RFG, ajustată cu vârsta și sexul (CKD-EPI)



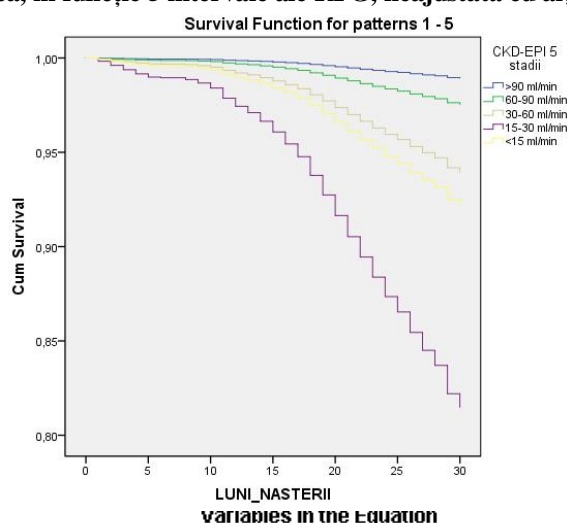
Step 3	CKDEPI			31,808	3	,000			
	CKDEPI (1)	-,090	,090	1,004	1	,316	,914	,767	1,090
	CKDEPI (2)	,121	,126	,924	1	,336	1,129	,882	1,444
	CKDEPI (3)	,672	,158	18,119	1	,000	1,958	1,437	2,668
	sex	-,601	,089	76,873	1	,000	,548	,479	,627
	varsta	,083	,003	604,125	1	,000	1,087	1,080	1,094

Grafic 5.12. Supraviețuirea, în funcție de 4 intervale ale RFG, ajustată cu alți factori de risc (CKD-EPI)



Step 4	MDRD			32,812	3	,000				
	MDRD	(1)	-,247	,087	7,981	1	,005	,781	,658	,927
	MDRD	(2)	,138	,133	1,074	1	,300	1,148	,885	1,489
	MDRD	(3)	,664	,195	11,579	1	,001	1,942	1,325	2,847
	sex		-,599	,079	57,350	1	,000	,549	,471	,642
	varsta		,080	,003	555,010	1	,000	1,083	1,076	1,090
	HGB		-,072	,026	7,725	1	,005	,931	,885	,979

Grafic 5.13. Supraviețuirea, în funcție 5 intervale ale RFG, neajustată cu alți factori de risc (CKD-EPI)



		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	CKDEPI_5_STD			357,191	4	,000			
	CKDEPI_5_STD(1)	,830	,082	102,963	1	,000	2,294	1,954	2,692
	CKDEPI_5_STD(2)	1,745	,103	286,891	1	,000	5,723	4,677	7,003
	CKDEPI_5_STD(3)	2,929	,267	120,253	1	,000	18,704	11,082	31,570
	CKDEPI_5_STD(4)	2,007	,710	7,979	1	,005	7,438	1,848	29,934

5.4. Concluzii

1. Valoarea predictivă a RFG privind progresia BCR este exprimată prin agravarea leziunilor renale, exprimate prin apariția manifestărilor clinice și prin apariția evenimentelor cardiovasculare. Scăderea RFG sub 90ml/min/1.73m² constituie un indicator de predicție pentru apariția manifestărilor clinice a unei boli cauzale

- a BCR; 80% dintre cazurile care au solicitat consult nefrologic în intervalul de monitorizare aveau, la preluarea în studiu, RFG $<90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.
- Intervalul 60-90 ml/min, considerat ca stadiul 2 al BCR, dacă se asociază și cu o altă anomalie funcțională sau morfologică persistentă mai mult de 3 luni, constituie un criteriu de alarmă pentru clinician. Un procent de 37 % dintre cei prezentați la nefrolog aveau la intrarea în studiu o RFG situată în acest interval. Dintre aceștia, 1,5% au prezentat o manifestare care a necesitat consult nefrologic și au fost diagnosticați cu una dintre afecțiunile monitorizate, iar 0,49% au decedat printr-o boală cardiovasculară.
 - Deși proteinuria este cel mai important factor de progresie al BCR și un marker important al evoluției acesteia, în studiul nostru, doar 11,54% din cazurile prezentate la nefrolog aveau proteine prezente. Neconcordanța rezultatului cu alte studii poate fi explicată doar prin deficiențe de dozare a acesteia.
 - Remarcăm o puternică corelație între scăderea RFG și scăderea supraviețuirii. Hazard ratio crește, chiar după ajustarea cu toți factorii de risc pentru mortalitatea cardiovasculară de la 1,381 ($p=0,01$), pentru o RFG <90 , la 1,704 ($p=0,005$) pentru RFG $\leq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ și la 2,196 ($p=0,026$) pentru RFG $<45\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.
 - Introducerea în analiză a RFG $<45\text{m}/\text{min}$, determină o agregare a celorlalte intervale ale RFG, după ajustarea cu ceilalți factori de risc, sugerând o anumită omogenitate a acestora, din punct de vedere al evenimentelor cardiovasculare. Perioada de monitorizare de doar 3 ani ar putea explica această situație. Continuarea monitorizării ar permite o clarificare a acestei probleme.

Perspectivă pe care le deschide teza

Perspectivă pe care le deschid aceste studii se îndreaptă, în primul rând, spre domeniul sănătății publice și fundamentează nevoia unui Program Național care să aibă în vedere toate etapele progresiei BCR. Programul ar trebui să implice și medicul de familie, atât ca teaurizator al informațiilor la nivel de pacient pentru cunoașterea epidemiologică și clinică a progresiei bolii, cât și ca manager de caz pentru stadiile 1-3a, valorificând potențialul nefroprotecției. Prin continuarea monitorizării lotului luat în studiu, se pot căuta răspunsuri la întrebările privind valoarea predictivă a RFG, valoarea introducerii proteinuriei în clasificarea BCR, și rata de progresie a bolii.

1. Justificarea necesității unui program național de sănătate integrat vizând abordarea integrată a bolilor renale cronice

Argumentele care justifică propunerea unui program vizând abordarea integrată a bolilor renale cronice sunt, pe de o parte, cele de natură statistică, care fundamentează caracterul de problemă de sănătate publică a BCR (prevalența, incidența și costurile mari pe care le presupune stadiul terminal), iar, pe de altă parte, argumente de natură medicală, care privesc eficacitatea intervențiilor asupra cauzelor și a factorilor de progresie modificabili, eficacitate care depinde de momentul identificării bolii.

În România, cea mai mică prevalență este cea estimată de studiul prezentat în această lucrare, respectiv 6,68% pentru populația adultă, aproximativ 1,2 de persoane care au BCR, din care numai 0,76% (CNOASIIDS) sunt cunoscute ca fiind cuprinse în prezent în forme de asistență medicală specializată. Programul de suplere a funcțiilor renale prin dializă consumă 28% din fondul alocat programelor de sănătate sau 3,94% din FUNASS, dar se adresează numai stadiului terminal al bolii, respectiv la 0,04% din populație, deși există măsuri eficiente de profilaxie secundară, care ar permite întârzierea progresiei spre dializă și reducerea morbidității/mortalității, dacă ar fi aplicate în stadii incipiente.

Dacă ne referim la aspectele medicale, trebuie adusă în discuție prezentarea târzie la nefrolog a pacienților ajunși în stadiul 5, care nu erau cuprinși într-o formă de asistență medicală specializată. Aceștia necesită tratament prin dializă în urgență și sunt total nepregătiți psihic și medical pentru intrarea în TSFR, suferind un șoc psihologic la inițierea procedurii. Aceasta implică utilizarea abordului vascular pe cateter venos central care, pe lângă faptul că este costisitor, induce și riscul unor infecții nosocomiale. Un alt argument medical îl constituie arsenalul de măsuri de nefroprotecție (a căror eficacitate în reducerea ratei de progresie a declinului funcției renale este dovedită) care nu au fost aplicate, deoarece pacienții nu au fost diagnosticați la vreme, deși majoritatea dintre ei au solicitat consultații medicale pentru alte afecțiuni implicate sau nu în patogenia BCR.

Concluzii finale

1. Tema de cercetare „Evaluarea epidemiologiei bolilor renale cronice” cuprinde un studiu „desk-research” asupra surselor de informare și de fundamentare a deciziei în sănătatea publică, un studiu privind prevalența Bolii Cronice de Rinichi (BCR) în populația din România și un studiu privind valoarea predictivă a RFG pentru mortalitatea prin boli cardio-vasculare și pentru afectarea renală. Scopul acestei cercetări a fost de a demonstra că bolile renale cronice, reunite în conceptul clinico-epidemiologic de BCR, sunt și în România o problemă de sănătate publică și propune o altă abordare, atât din punct de vedere a asistenței de sănătate publică, cât și din punct de vedere al abordării clinice.
2. Conceptul de BCR, deși a dezvoltat faptul că bolile renale cronice, care afectează Funcția de Excreție Renală (FER), constituie o problemă medicală majoră, nu este recunoscută ca problemă de sănătate publică de către instituțiile responsabile din România și nu este luată în considerare în monitorizarea curentă a acestora. Raportările curente privind aceste boli sunt cele făcute de medicii de familie, pe baza codificării pe 999 de coduri. Acestea, pe de o parte, nu cuprind toate stările patologice care determină scăderea FER, iar, pe de altă parte, includ și boli fără potențial de progresie. De altfel, nici CIM nu cuprinde această entitate nosologică, fapt care generează probleme în cunoașterea incidenței și prevalenței reale a bolilor cronice de rinichi și la nivel internațional. KDIGO propune colaborarea cu Organizația Mondială a Sănătății, în vederea includerii clasificării actuale a BCR în sistemul de codificare al versiunii a X-a revizuite și a viitoarei versiuni a XI-a ICD. O altă problemă în preluarea în îngrijire a bolnavului renal cronic și în monitorizarea acestuia o constituie lipsa de standardizare a metodelor de dozare a creatininei și proteinuriei. Diferențele între intervalele de referință ale laboratoarelor fac imposibilă abordarea unitară a acestor pacienți și cunoașterea reală a epidemiologiei acestui grup de afecțiuni.
3. Este necesar ca acest concept să determine o schimbare de paradigmă în abordarea bolilor renale cronice, atât la nivelul instituțiilor de sănătate publică, responsabile de fundamentarea politicilor de sănătate, cât și la nivelul medicilor de familie, care trebuie implicați în depistarea stadiilor timpurii ale bolii și chiar a medicilor de alte specialități, care în practica clinică investighează și funcția renală. Necesitatea este demonstrată atât de rata prezentărilor tardive la nefrolog a pacienților care necesită Tratament de Suplere a Funcției Renale (TSFR), cât și de necunoașterea, la nivelul instituțiilor de sănătate publică, a morbidității și mortalității generate de aceste stări patologice.
4. Studiul de tip „desk research”, efectuat pe baza datelor de la Centrul Național pentru Organizarea și Asigurarea Sistemului Informațional și Informatic în Domeniul Sănătății (CNOASIIDS), reflectă nivelul de cunoaștere a morbidității prin boli cronice de rinichi, atât din anchetele stării de sănătate, efectuate înainte de a apărea conceptul

de de BCR (ultima fiind în 1997), dar și din raportările curente. Conform acestor date, prevalența bolilor renale cronice este 0,53%, de aproape 20 de ori mai mică decât cea rezultată din studii. Incidența cazurilor noi de boli renale cronice este de 0,04%, din care 59,5% reprezintă IRC, respectiv 6082 cazuri în 2010. Dintre acestea, 11,06% sunt introduse în programul de dializă. Din aceste date rezultă clar că avem de-a face cu o subdiagnosticare a bolilor renale cronice și că baza de date, pe care instituțiile responsabile de sănătate publică își fundamentează deciziile, nu reflectă realitatea. Acest fapt explică și absența unui program integrat de prevenție a acestor boli, în ciuda faptului că ele au drept consecință creșterea importantă a cheltuielilor pentru tratamentul substitutiv.

5. Prevalența BCR și a populației cu risc crescut pentru BCR, respectiv prin diabet zaharat de 3,47%, HTA 9,05% și 21,3% din populația adultă cu vârsta peste 65 de ani, sunt argumente suficiente pentru a defini BCR drept o problemă de sănătate publică. Valoarea prognostică redusă pentru valorile peste 45ml/min ale RFG a dus la emiterea părerii că ne confruntăm cu o supradiagnosticare a BCR care ar determina un consum nejustificat de resurse medicale. Pentru aceasta, s-a propus introducerea în clasificare a albuminuriei, alături de RFG, care duce la scăderea prevalenței. De asemenea, s-a mai propus utilizarea, pentru stadiile timpurii din clasificarea KDOQI, a denumirii de „predispoziție pentru boală” sau „risc pentru BCR”, considerându-se că denumirea de Boală Cronică de Rinichi ar induce îngrijorări nejustificate, atât pentru medic, cât și pentru pacient. Această propunere vine în contradicție cu rezultatele unor studii care arată că nivelul de conștientizare al bolii este mult mai mic pentru bolnavii renali (45%), decât pentru alte boli cronice (60-76% pentru HTA, diabet zaharat sau hipercolesterolemie).
6. Din studiul de prevalență realizat pe 85.679 de cazuri selectate pe baza unui „model clinic de risc”, dintr-o populație de 184.323 de persoane, rezultă un indice de prevalență pentru BCR definită prin scăderea RFG sub 60ml/min pe 1,73 m², de 6,68%, similar cu cele rezultate din alte studii (4,7% NHANES III și 11,1% AusDiab). De menționat că nu sunt incluse cazurile aflate în evidență la data efectuării investigațiilor cu insuficiență renală cronică. Adăugarea acestora ar crește indicele de prevalență la 9,1%. Și în acest studiu se constată discrepanța dintre prevalența din stadiul 3 și cea din stadiile 4 și 5. Aceasta se reduce dacă scădem pragul RFG la 45 ml/min pe 1,73 m², stadiul 3b având o prevalență de 0,96% versus 0,39% pentru stadiul 4 și 5 la un loc.
7. Prevalența crescută, la persoanele de peste 65 de ani, a RFG sub 60 ml/min (29,84% vs. 14,67%) și a proteinuriei (12,5% vs. 3,57%), constatată și în prezentul studiu, nu poate fi justificată, neexistând date suficiente pentru a explica rolul îmbătrânirii și al bolii vasculare în patogenia scăderii RFG și a creșterii proteinuriei.
8. Ipoteza supradiagnosticului nu a putut fi elucidată de rezultatele acestui studiu. Corelația ajustată cu alți factori de risc pentru mortalitate (vârstă, sex, dislipidemia, anemia) între supraviețuire și RFG sub 60 ml/min (HR-1,381, sig-0,01 și CI 95%) și lipsa de corelație pentru RFG peste 60 ml/min ar susține acest punct de vedere. Pe de altă parte, din studiul efectuat a rezultat o lipsă de corelație între RFG sub 45 ml/min și supraviețuire (HR-1,704 cu sig =0,05) și o suprapunere a curbelor reprezentând intervalul 60-90 ml/min cu cele reprezentând intervalul 45-60 ml/min, plasându-ne într-o zonă de incertitudine. Faptul se datorează intervalului scurt de timp de monitorizare a cazurilor.
9. Studiile efectuate confirmă faptul că, deși există argumente pentru considerarea BCR drept o problemă de sănătate publică, nu este cunoscută la nivelul instituțiilor de sănătate publică, datorită modalității de raportare curentă a datelor de morbiditate și nerecunoașterea conceptului de BCR ca entitate nosologică. Acest fapt explică de ce există doar un program național de tratament al stadiului 5 a BCR și absența oricărui

măsurile de profilaxie, în condițiile în care se știe că există intervenții eficiente de nefroprotecție și că TSFR consumă, în prezent, 28% din programele de sănătate pentru 0,02% din populația generală, iar rata de creștere a pacienților nou introduși în tratament este cuprinsă între 8 – 10% pe an.

10. Perspectivele pe care le deschid aceste studii se îndreaptă, în primul rând, spre domeniul sănătății publice, fundamentând nevoia unui program național care să aibă în vedere toate etapele progresiei BCR. Programul ar trebui să implice și medicul de familie, atât ca teaurizator al informațiilor la nivel de pacient pentru cunoașterea epidemiologică și clinică a progresiei bolii, cât și ca manager de caz pentru stadiile 1-3a, valorificând potențialul nefroprotecției. Prin continuarea monitorizării lotului luat în studiu, se pot căuta răspunsuri la întrebările privind valoarea predictivă a RFG, valoarea introducerii proteinuriei în clasificarea BCR și rata de progresie a bolii.

Bibliografie selectivă

1. Adler A, Stevens RJ, Manley S, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)*. *Kidney International*, 2003;63:225-232
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. *Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. *Diabeti Med* 2006; 23(5):469-480
3. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. *Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study*. *Archives of Internal Medicine*, 2003;163(13):1555-1565
4. Banerjee D, Contreras G, Jaraba I, et al. *Chronic kidney disease stages 3-5 and cardiovascular disease in the veterans affairs population*. *International Urology and Nephrology* 2009; 41:443-451
5. Bastos RM, Bastos MG, Ribeiro LC, Bastos RV, Teixeira MT. *Prevalence of chronic kidney disease, stages 3, 4 and 5 în adults*. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55:40-44
6. Bolocan T, Ursea N. *Examenul de urină. În: Manual de Nefrologie*, sub red Ursea N, Editura Fundației Române a Rinichiului, București, 2001:309-333
7. Brenner BM. *Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal*. *J Clin Invest*, 2002; 110(12):1753-1758
8. Cano NJ, Miolane-Debouit M, Léger J, Heng AE. *Assessment of body protein: energy status în chronic kidney disease*. *Seminars in Nephrology* 2009; 29:59-66
9. Cases A, Coll E. *Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients*, *Kidney International*, 2005; 68(supplement 99):S87-S93
10. Chen N, Wang W, Huang Y, et al. *Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors*. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(7):2117-2123;
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. *The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure*. *JAMA*, 2003; 289:2560-2572
12. Codreanu I, Perico N, Remuzzi G. *Dual blockade of the renin-angiotensin system: The ultimate treatment for renal protection?* *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005;16:S34-S38
13. Covic A, Mircescu G, Gluhovschi G și col (pentru Societatea Română de Nefrologie). *Ghiduri de practică medicală. Boala cronică de rinichi*. Editura Curtea Veche, București, 2007
14. de Jong PE, van der Velde M, Gansevoort RT, Zoccali C. *Screening for Chronic Kidney Disease: Where does Europe go?* *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 2008; 3: 616-623

15. de Lusignan S, Chan T, Stevens P și col. *Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records*, Family Practice, 2005;22:234-241
16. De Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE: *The kidney, a cardiovascular risk marker and a new target for therapy*. Kidney Int 2005; 68[Suppl 98]: S25–S29
17. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM. *MDRD or CKDEPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant?*, BMC Nephrology, 2010; 11:8
18. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. *Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing?* Nephrology Dialysis Transplantation, 2001; 16(5):1042-1046
19. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. *The Rising Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study*, Diabetes Care, 2002; 25:829-834
20. Fesler P, Mimran A. *Estimation of glomerular filtration rate: What are the pitfalls?* Current Hypertension Reports, 2011 Jan 5. [Epub ahead of print]
21. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS. *Guidelines for the Measurement of Glomerular Filtration Rate Using Plasma Sampling*. Nuclear Medicine Communications, 2004;25(8):759-769
22. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. *A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease*. Kidney Int 2008; 73:391-398;
23. Garg AX, Mamdani M, Juurlink DN, van Walraven. *Identifying individuals with a reduced GFR using ambulatory database surveillance*. Journal of the American Society of Nephrology, 2005; 16:1433-1439
24. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, et al. *Metabolic syndrome and chronic kidney disease*. J Ren Nutr 2010; 20 (5 Suppl): S19-S23
25. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al: *International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk*. Journal of the American Society of Nephrology, 2006; 17: 2275– 2284
26. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. *Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey*. BMJ, 2006;333:1047-1052
27. Hallan SI, Stevens P. *Screening for chronic kidney disease: which strategy?* Journal of the American Society of Nephrology, 2010; 23:147-155
28. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, et al. *Renoprotection: One or many therapies?* Kidney International, 2001; 59:1211-1226
29. Herbert LA, Greene T, Levey A, Falkenhain ME, Klahr S. *High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease*. American Journal of Kidney Disease, 2003; 41:962-971
30. Hosseinpanah F, Kasraei F, Nassiri AA, Azizi F. *High prevalence of chronic kidney disease in Iran: a large population-based study*. BMC Public Health 2009; 31;9:44
31. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, et al: *An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the Modification of Diet in Renal Disease formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes*. Journal of the American Society of Nephrology, 2005; 16: 1051–1060
32. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chairprasert A, et al. *Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2010; 25:1567-1575;
33. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. *Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey*. American Journal of Kidney Disease, 1998; 32(6):992-999
34. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ, Louis TA. *A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function*. American Journal of Kidney Disease, 1998, 31(6):954-961

35. Kausz AT, Levey AS. *The care of patients with chronic kidney disease*. Journal of General Internal Medicine, 2002; 17(8):659-663
36. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D et al. *The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study*. Kidney International, 2003; 63:1499-1507
37. Keane WF, Eknoyan G. *Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation*. American Journal of Kidney Disease, 1999;33(5):1004-1010
38. Kim S, Lim CS, Han DC, et al. *The prevalence of chronic kidney disease (CKD) and the associated factors to CKD in urban Korea: a population-based cross-sectional epidemiologic study*. Journal of Korean Medical Science, 2009; 24 Suppl:S11-S21
39. Kissmeyer L, Kong C, Cohen J, et al. *Community nephrology: audit of screening for renal insufficiency in a high risk population*. Nephrol Dial Transplant, 1999; 14:2150-2155
40. Lameire N, Jager K, Van Biesen W, de Bacquer D, Vanholder R. *Chronic kidney disease: A European perspective*. Kidney International, 2005;68 (suppl 99):S30-S38
41. Levey AS. *Measurement of renal function in chronic renal disease*. Kidney International, 1990; 38:167-184
42. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Annals of Internal Medicine, 1999; 130:461-470
43. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck GJ, Group MS. *A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]*. Journal of the American Society of Nephrology, 2000; 11: A0828
44. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*. Annals of Internal Medicine, 2003; 139:137-147
45. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, Kidney International, 2005; 67:2089-2100
46. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. *Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes*. Kidney International, 2007; 72:247-259
47. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. *CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Annals of Internal Medicine, 2009; 150:604-612
48. Levey AS, Stevens LA. *Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions*. American Journal of Kidney Disease, 2010; 55(4):622-627
49. Maddox DA. *Glomerular ultrafiltration*. In Brenner and Rector's *The Kidney*, vol I, ed. a VII-a, sub red Brenner BM, Rector FC, Edit Saunders WB, Philadelphia, 2004:353-412
50. Manjunath G, Snark MJ, Levey AS. *Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update*. Current Opinion on Nephrology and Hypertension, 2001;10:785-792
51. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. *Risk implications of the new Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. American Journal of Kidney Disease, 2010; 55(4):648-659
52. McClellan WM, Ramirez SPB, Jurkovitz C. *Screening for chronic kidney disease: Unresolved issues*. Journal of the American Society of Nephrology, 2003;14:S81-S87

53. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens L, et al. *KEEP Investigators. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality.* American Heart Journal, 2008; 156:277-283
54. Mircescu G, Capşa D, Covic M, et al. *Nephrology and renal replacement therapy în Romania - transition still continues (Cinderella story revisited).* Nephrology Dialysis and Transplantation, 2004;19(12): 2971-2980
55. Mircescu G, Gârneață L, Căpușă C, Ursea N. *Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients,* Nephrology Dialysis and Transplantation, 2006;21(1):120-124
56. Myers GL, Miller WG, Coresh J și col. *Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program,* Clinical Chemistry, 2006;52(1):5-18
57. New JP, Middleton RJ, Klebe B, et al. *Assessing the prevalence, monitoring and management of chronic kidney disease în patients with diabetes compared with those without diabetes în general practice.* Diabetic Medicine, 2007; 24:364-369
58. Otero A, Gayoso P, Garcia F, de Francisco AL, on behalf of the EPIRCE study group: *Epidemiology of chronic renal disease în the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study.* Kidney International, 2005; 68[Suppl 99]: S16–S19
59. Parmar MS. *Chronic renal disease.* BMJ, 2002;325(7355):85-90
60. Parving H-H, Hovind P, Rossing K, Andersen S. *Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy,* Current Opinions on Nephrology and Hypertension, 2001;10:515-522
61. Pellicano R, Kerr PG, Atkins RC. *What have we learned from clinical trials on prevention?* Kidney International, 2005;67(suppl 94):S101-S106
62. Perazella MA, Reilly RF. *Chronic kidney disease: A new classification and staging system.* Hospital Physician, 2003; 39(3):18-22, 45
63. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. *Performance of the Modification of Diet în Renal Disease and Cockcroft-Gault equations în the estimation of GFR în health and în chronic kidney disease.* Journal of the American Society of Nephrology, 2005, 16:459–466
64. Praga M. *Therapeutic measures în proteinuric nephropathy.* Kidney International, 2005; 68 (suppl 99):S137-S141
65. Prodjosudjadi W, Suhardjono, Suwitra K, et al. Working Group of the Indonesian Society of Nephrology. *Detection and prevention of chronic kidney disease în Indonesia: initial community screening.* Nephrology (Carlton) 2009; 14(7):669-674
66. Remuzzi G, Bertani T. *Pathophysiology of progressive nephropathies.* The New England Journal of Medicine, 1998;339(20):1448-1456
67. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. *The role of renin-angiotensin-aldosterone system în the progression of chronic kidney disease.* Kidney International, 2005; 68(suppl 99):S57-S65
68. Risch L, Blumberg A, Huber A. *Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate în patients with renal transplants using serum Cystatin C.* Nephrology Dialysis Transplantation, 1999; 14:1991-1996
69. Ritz E. *Metabolic syndrome and kidney disease.* Blood Purification, 2008; 26:59-62
70. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. *Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy în good health and în chronic kidney disease.* Annals of Internal Medicine, 2004; 141: 929–937
71. Rule AD. *The CKD-EPI Equation for Estimating GFR from Serum Creatinine: Real Improvement or More of the Same?* Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2010; 5: 951– 953

72. Schold JD, Navaneethan SD, Jolly SE, et al. *Implications of the CKD-EPI GFR Estimation Equation in Clinical Practice*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2010 Nov
73. St Peter WL, Schoolwerth AC, McGowan T, McClellan WM. *Chronic kidney disease: issues and establishing programs and clinics for improved patient outcomes*. American Journal of Kidney Disease, 2003; 41(5):903-924
74. Stenvinkel P. *Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease*. Journal of Internal Medicine, 2010; 268:456-467;
75. Textor SC. *Ischemic nephropathy: Where are we now?*, Journal of the American Society of Nephrology, 2004;15:1974-1982
76. Ursea N, Mircescu G. *Ghid practic de dializă*, Editura Fundației Române a Rinichiului, București, 2003:1-4, 62-73, 169-178
77. Ursea N, Mircescu G. *Nefrologia în România în anul 2003. Program de dezvoltare 2003-2007*. Nefrologia, 2003;8(22):115-130
78. Vassalotti JA, Li S, Chen SC, Collins AJ. *Screening populations at increased risk of CKD: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the public health problem*. American Journal of Kidney Disease, 2009; 53 (3 Suppl 3):S107-S114
79. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JFM. *Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation*. Nephrology Dialysis and Transplantation, 2002;17(11):1909-1913
80. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, et al; *Kidney Early Evaluation Program Investigators*. *CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004*. Am Journal of Kidney Disease, 2008; 51(4 Suppl 2):S13-S20;
81. Whaley-Connell A, Pavey BS, McCullough PA, et al. *Dysglycemia predicts cardiovascular and kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2010; 12:51-58
82. Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Public Health Paper Number 34. Geneva: WHO, 1968
83. Yoon YS, Park HS, Yun KE, Kim SB. *Obesity and metabolic syndrome-related chronic kidney disease in nondiabetic, nonhypertensive adults*, Metabolism 2009; 58:1737-1742
84. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. *Chronic kidney disease and end-stage renal disease: a review produced to contribute to the report „the status of health in the European Union: towards a healthier Europe*, NDT Plus 2010; 3:213–224
85. *** *First Report of the National Screening Committee, United Kingdom Department of Health, April 1998*, <http://www.open.gov.uk/doh/nsc/nsch.htm>
86. *** *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. Lancet, 2000; 355:253-259
87. *** *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002; 39 (2, suppl 1):S1-S246
88. *** *Public Health Department and National House Insurance Order no. 994/354 regarding the approval of methodological norms for performing and reporting specific activities within the National Program for the Evaluation of the Population's Health State in Primary Care*. Official Journal of Romania no. 409, 19 June 2007
89. *** *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care 2003; 26(suppl 1):S5–S20